# 世界知的所有権機関国 際 事 務 局

# 特許協力条約に基づいて公開された国際出願



(51) 国際特許分類6

C07D 215/48, 231/56, 235/26, 239/96, 241/52, 249/18, 307/79, 333/56, 333/54, 405/12, 409/12, 471/04, 487/04, 495/04, A61K 31/34, 31/38, 31/415, 31/47, 31/495, 31/505

A1 (11) 国際公開番号

WO99/00372

(43) 国際公開日

1999年1月7日(07.01.99)

(21) 国際出願番号

PCT/JP98/02877

JP

JP

(22) 国際出願日

1998年6月24日(24.06.98)

(30) 優先権データ

特願平9/208295

1997年6月27日(27.06.97)

特願平10/114718

1998年4月24日(24.04.98)

(71) 出願人(米国を除くすべての指定国について)

藤沢薬品工業株式会社

(FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP]

〒541-8514 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号 Osaka, (JP)

(72) 発明者;および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ)

茅切 浩(KAYAKIRI, Hiroshi)[JP/JP]

〒305-0045 茨城県つくば市梅園2-31-15 Ibaraki, (JP)

阿部義人(ABE, Yoshito)[JP/JP]

〒305-0035 茨城県つくば市松代4丁目21-2-1-501 Ibaraki, (JP)

濱島 仁(HAMASHIMA, Hitoshi)[JP/JP]

〒305-0035 茨城県つくば市松代3丁目25-4-202 Ibaraki, (JP)

澤田 仁(SAWADA, Hitoshi)[JP/JP]

水谷 剛(MIZUTANI, Tsuyoshi)[JP/JP]

〒305-0035 茨城県つくば市松代2丁目25-10 Ibaraki, (JP)

山崎則次(YAMASAKI, Noritsugu)[JP/JP]

〒672-8071 兵庫県姫路市飾磨区構1049-32 Hyogo, (JP)

尾野村治(ONOMURA, Osamu)[JP/JP]

〒852-8013 長崎県長崎市梁川町19番1-502 Nagasaki, (JP)

西川正浩(NISHIKAWA, Masahiro)[JP/JP]

〒944-0047 新潟県新井市白山町2丁目5-2-6 Niigata, (JP)

平邑隆弘(HIRAMURA, Takahiro)[JP/JP]

〒305-0047 茨城県つくば市千現1丁目14-14-403 Ibaraki, (JP)

奥 照夫(OKU, Teruo)[JP/JP]

〒569-1117 大阪府高槻市天神町2-4-1-504 Osaka (JP)

井本隆文(IMOTO, Takafumi)[JP/JP]

〒305-0047 茨城県つくば市千現1丁目14-14-204 Ibaraki, (JP)

(74) 代理人

弁理士 高島 一(TAKASHIMA, Hajime)

〒541-0046 大阪府大阪市中央区平野町三丁目3番9号 (湯木ビル)

Osaka, (JP)

(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類

国際調査報告書

#### (54) Title: SULFONAMIDE COMPOUNDS AND MEDICINAL USE THEREOF

(54)発明の名称 スルホンアミド化合物およびその医薬用途

#### (57) Abstract

Sulfonamide compounds represented by the general formula (I) R<sup>1</sup>-SO<sub>2</sub> NHCO-A-X-R<sup>2</sup>, salts thereof, and medicinal compositions containing the same. In said formula, R<sup>1</sup> represents alkyl, alkenyl, alkynyl, etc.; A represents an optionally substituted polyheterocyclic group except benzimidazolyl, indolyl, 4,7-dihydrobenz-imidazolyl and 2,3-dihydrobenzoxazinyl; X represents alkylene, oxygen, oxygenated lower alkylene, etc.; and R<sup>2</sup> represents optionally substituted aryl, substituted biphenylyl, etc. These compounds are useful in treating diseases curable based on the hypoglycemic effect, and diseases curable based on the cGMP-PDE inhibitory, leiolytic, bronchodilating, vasodilating, smooth muscle cell inhibitory, and antiallergic effects.

### (57)要約

新規なベンズイミダゾール誘導体又はその塩を提供する。

$$R_3 - X \xrightarrow{N} R_1$$

式中、 $R_1$ はアルキル基等、 $R_2$ は置換されていてもよい芳香環低級アルキル基、  $R_3$ はアルキル基等、-X-は下式 (V) 等

$$> S < N$$
 (V)

で示されるベンズイミダゾール誘導体又はその塩であって、医薬として有用である。

# PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

#### 明細書

# スルホンアミド化合物およびその医薬用途

#### 技術分野

本発明は、新規なスルホンアミド化合物に関し、さらに詳しくは血糖降下活性またはPDE-V阻害作用を有する新規なスルホンアミド化合物およびそれらの塩に関する。また本発明は、上記スルホンアミド化合物およびそれらの塩の製造方法に関する。さらに本発明は、上記スルホンアミド化合物またはそれらの塩を有効成分として含有する医薬に関する。

#### 背景技術

本発明は、新規なスルホンアミド化合物およびそれらの医薬として許容される 塩、ならびに上記スルホンアミド化合物またはそれらの医薬として許容される塩 を有効成分として含有し、耐糖能障害、糖尿病(II型糖尿病など)、糖尿病性 合併症(例えば糖尿病性壊そ、糖尿病性関節症、糖尿病性骨減少症、糖尿病性糸 球体硬化症、糖尿病性腎症、糖尿病性皮膚障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性白 内障、糖尿病性網膜症など)、インスリン抵抗性症候群(インスリン受容体異常 症、Rabson-Mendenhall症候群、レプリコニズム、Kobbe rlig-Dunnigan症候群、Seip症候群、Lawrence症候群 、Cushing症候群、先端巨大症など)、多嚢胞性卵巣症候群、高脂質血症 、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患(狭心症、心不全など)、高血糖症( 例えば摂食障害などの異常糖代謝で特徴づけられるもの)、もしくは高血圧症、 または肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患(例えば糖尿病性糸球体硬化症な ど)、尿細管間質性疾患(例えばFK506、シクロスポリンなどにより誘発さ れた腎臓病)、腎不全、血管狭窄(例えば経皮性動脈形成術後のもの)、末梢血 管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患(例えば気管支炎、喘息(慢性喘息、ア レルギー性喘息))、自己免疫疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸 運動性障害を特徴とする疾患(例えば過敏症腸症候群)、インポテンス(例えば 器質的インポテンス、精神的インポテンスなど)、腎炎、癌悪液質、もしくはP

TCA後の再狭窄、膵炎、悪液質(例えば、癌・結核・内分泌性疾患及びエイズなどの慢性疾患における、脂肪分解・筋変性・貧血・浮腫・食欲不振などによる進行性の体重減少)などの予防・治療剤として用いられる医薬製剤を提供することを課題とする。

#### 発明の開示

本発明の新規化合物であるスルホンアミド化合物は、一般式( I ):

$$R^{1}-SO_{2}NHCO-A-X-R^{2}$$
 (I)

(式中、R¹ は置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいアルキニル基、置換されていてもよいシクロ低級アルキル基、置換されていてもよいである。 
環基:

Aはベンズイミダゾリル、インドリル、4,7-ジヒドロベンズイミダゾリルおよび2,3-ジヒドロベンズオキサジニルを除く置換されていてもよい多環式複素環:

Xはアルキレン基、オキサ、オキサ低級アルキレン基、低級アルキレンオキサ基、カルボニル基、低級アルケニレン基、置換されていてもよいイミノ基、Nが置換されていてもよい低級アルキレンイミノ基、チオキサ低級アルキレン基または低級アルキレンチオキサ基:および

R<sup>2</sup> は置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい複素環基または 置換されたビフェニリル基;

ただし、Aが低級アルキルで置換された3H-イミダゾ $\begin{bmatrix} 4 , 5-b \end{bmatrix}$ ピリジル基である場合は、 $R^2$  は置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい複素環基またはテトラゾリル以外の基で置換されたビフェニリル基、

また、Aが低級アルキルで置換されたキノリル基である場合は、R2は置換され

ていてもよいアリール基;置換されていてもよい複素環基;またはアルキル、シ クロ低級アルキル、アルケニル、アルキニル、低級アルカノイル、低級アルコキ シ、フェニル、置換テトラゾリルメチル以外の複素環低級アルキル、ハロゲン、 アミノ、置換アミノ、低級アルキルスルホニル、低級アルキルスルフィニル、低 級アルキルチオ、シアノ、カルバモイル、モノ低級アルキルカルバモイル、ジ低 級アルキルカルバモイル、ニトロ、ハロ低級アルキル、アリール低級アルキル、 アリール低級アルケニル、アリール低級アルコキシ、置換アミノで置換された低 級アルコキシ、シクロ低級アルキル低級アルコキシ、シクロ低級アルキル低級ア ルキル、アリールオキシ低級アルキル、アシルオキシ低級アルキル、ヒドロキシ 低級アルキル、モノまたはジ低級アルキルアミノ低級アルキル、アリール低級ア ルコキシ低級アルキル、アリールチオ低級アルキル、複素環低級アルコキシ、複 素環オキシ低級アルキル、アリール低級アルキルチオ、アリールウレイド、低級 アルコキシ低級アルコキシ、アリール低級アルキニル、置換されていてもよい2 価の複素環基で置換された低級アルキルおよび置換されていてもよい複素環基か らなる群から選ばれる少なくとも一種で置換されたビフェニリル基である)で示 されるスルホンアミド化合物〔以下、目的化合物〔Ⅰ〕ともいう〕である。

目的化合物(I)の好適な塩類は、無毒性で医薬として許容しうる慣用の塩であり、例えばナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩などの無機塩基との塩、およびトリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、トリエタノールアミンなどの有機アミン塩、および塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸などの無機酸塩、およびギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、マレイン酸、酒石酸などの有機カルボン酸塩、およびメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、pートルエンスルホン酸などのスルホン酸付加塩、およびアルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸などの塩基性または酸性アミノ酸といった塩基との塩または酸付加塩が挙げられる。

本発明の目的化合物(I)およびその塩は、下記の反応式で表される方法によ

って製造することができる。

#### 製造法1:

(式中の各記号は前記と同義)

本発明の目的化合物(I)およびその塩は、また下記の反応式で表される方法によっても製造することができる。

#### 製造法2:

またはその塩

またはその塩

(式中、R<sup>201</sup> は置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい複素 環基または置換されたビフェニリル基であり、それらの基は少なくともアルキニ ル基、アリール低級アルケニル基、末端ニトロ基または末端ホルミル基をもち、 R<sup>202</sup> は置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい複素環基また は置換されたビフェニリル基であり、それらの基は少なくともアルキル基、アリール低級アルキル基、末端アミノ基またはヒドロキシメチル基をもち、その他の 記号は前記と同義)

#### 製造法3:

$$R^{1}-SO_{2}NHCO-A-X-R^{203}$$
 一酸化 
$$R^{1}-SO_{2}NHCO-A-X-R^{204}$$
 (I-3) 
$$(I-4)$$

またはその塩

またはその塩

(式中、R<sup>203</sup> は置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい複素 環基または置換されたビフェニリル基であり、それらの基は少なくとも末端ホル ミル基をもち、R<sup>204</sup> は置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよ い複素環基または置換されたビフェニリル基であり、それらの基は少なくともカ ルボキシ基をもち、その他の記号は前記と同義)

#### 製造法4:

$$R^1-SO_2NHCO-A-X-R^{205}$$
 アシル化  $R^1-SO_2NHCO-A-X-R^{206}$  (I-5) (I-6)

またはその塩

またはその塩

(式中、R<sup>205</sup> は置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい複素 環基または置換されたビフェニリル基であり、それらの基は少なくともヒドロキ シ低級アルキル基をもち、R<sup>206</sup> は置換されていてもよいアリール基、置換され ていてもよい複素環基または置換されたビフェニリル基であり、それらの基は少 なくともアシルオキシ低級アルキル基をもち、その他の記号は前記と同義) 製造法5:

またはその塩

またはその塩

(式中、R<sup>207</sup> は置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい複素 環基または置換されたビフェニリル基であり、それらの基は少なくともアリール オキシ低級アルキル基をもち、その他の記号は前記と同義)製造法6:

カルボキシ保護基の導入 
$$R^1-SO_2NHCO-A-X-R^{204}$$
  $\rightarrow$   $R^1-SO_2NHCO-A-X-R^{208}$  (I-4) (I-8)

またはその反応性誘導体

またはその反応性誘導体

(式中、R<sup>208</sup> は置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい複素 環基または置換されたビフェニリル基であり、それらの基は少なくとも保護され たカルボキシ基をもち、その他の記号は前記と同義)

#### 製造法7:

$$R^{1}-SO_{2}NHCO-A-X-R^{204} \xrightarrow{\mathcal{F} \in \mathcal{F}L} R^{1}-SO_{2}NHCO-A-X-R^{209}$$

$$(I-4) \qquad \qquad (I-9)$$

またはその塩

またはその塩

(式中、R<sup>208</sup> は置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい複素 環基または置換されたビフェニリル基であり、それらの基は少なくとも置換され ていてもよいアミドをもち、その他の記号は前記と同義)

#### 製造法8:

$$R^{1}-SO_{2}NHCO-A-X-R^{2}$$
 0  $R^{1}-SO_{2}NHCO-A-X-R^{2}$  1  $(I-10)$   $(I-11)$  またはその塩 またはその塩

(式中、R<sup>210</sup> は置換されたアリール基で少なくともハロゲン原子をもち、



は窒素含有複素環基であり、R<sup>211</sup> は置換されたアリール基で少な

くとも窒素含有複素環基で置換されており、その他の記号は前記と同義)

この明細書の前記および後記の記載における種々の定義の好適な例を次に詳細に説明する。

「低級」なる語は、特に断りのない限り、炭素原子数 1 ~ 6 を意味する。

「高級」なる語は、特に断りのない限り、炭素原子数7~20を意味する。

「アルキル基」および「アルキル部分」としては、直鎖または分岐状の低級お よび高級アルキル基が好ましい。好適な具体例としては、例えばメチル、エチル 、nープロピル、iープロピル、nーブチル、iーブチル、tーブチル、sec ーブチル、nーペンチル、iーペンチル、secーペンチル、tーペンチル、メ チルブチル、1, 1-ジメチルプロピル、n-ヘキシル、1-メチルペンチル、 2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、1-エチルブ チル、2-エチルブチル、3-エチルブチル、1,1-ジメチルブチル、2,2 - ジメチルブチル、3, 3 - ジメチルブチル、1 - エチル-1 - メチルプロピル 、n-ヘプチル、1-メチルヘキシル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシ ル、4-メチルヘキシル、5-メチルヘキシル、1-エチルペンチル、2-エチ ルペンチル、3-エチルペンチル、4-エチルペンチル、1,1-ジメチルペン チル、2.2-ジメチルペンチル、3,3-ジメチルペンチル、4,4-ジメチ ルペンチル、1-プロピルブチル、n-オクチル、1-メチルヘプチル、2-メ チルヘプチル、3-メチルヘプチル、4-メチルヘプチル、5-メチルヘプチル 、6-メチルヘプチル、1-エチルヘキシル、2-エチルヘキシル、3-エチル ヘキシル、4-エチルヘキシル、5-エチルヘキシル、5-エチルヘキシル、1 , 1-ジメチルヘキシル、2, 2-ジメチルヘキシル、3, 3-ジメチルヘキシ ル、4,4-ジメチルヘキシル、5,5-ジメチルヘキシル、1-プロピルペン

チル、1-プロピルペンチルなどが挙げられる。

これらのうち特に好ましいものは炭素数2~8のアルキルである。

「アルケニル基」および「低級アルケニル部分」の好適な例としては、直鎖または分岐状の低級および高級アルケニル基、例えばエテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1, 3-ブタジェニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニルなどが挙げられる。

これらのうち特に好ましいものは、炭素数2~8のアルケニルである。

「アルキニル基」の好適な例としては、直鎖または分岐状の低級および高級アルキニル基、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-プロピニル、3-プチニル、3-ペンチニル、3-ペンチニル、3-ペンチニル、3-ペンチニル、3-ペンチニル、1-ペンチニル、1-ジメチル-2-ブチニル、1-ペンチニル、1-0・デニル、1-0・デニル、1-0・デニル、1-0・デニル、1-0・デニル、1-0・デニル、1-0・デェ

これらのうち特に好ましいものは、炭素数2~8のアルキニルである。

「シクロ低級アルキル基」とは炭素数 3~10、好ましくは炭素数 3~7のシクロアルキル基であり、好適にはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロペキシル基、およびシクロペプチル基などが挙げられ、より好適にはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペキシル基が挙げられる。

「アリール基」の好適な例としては、フェニル、ナフチル、ペンタレニルなどの $C_6 \sim C_{10}$ アリールが挙げられ、それらのうちで好ましいものはフェニルおよびナフチルである。

「複素環基」は、酸素原子、イオウ原子、窒素原子またはセレン原子のような ヘテロ原子を少なくとも1個を含む飽和または不飽和、単環式または多環式複素 環基であり、なかでも多環式複素環基(特に二環式複素環基)およびイオウ原子 1~2個を含む不飽和3~8員単環式複素環基が好ましい。

好ましい複素環基として以下のものが挙げられる。

まず、「単環式複素環基」としては、以下のものが挙げられる。

 $1 \sim 4$  個の窒素原子を含有する不飽和  $3 \sim 8$  員(より好ましくは 5 、 6 員)複素単環基(例えばピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ジヒドロピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル(例えば 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾリル、 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾリルなど)、テトラゾリル(例えば 1 H - テトラゾリルなど)など;

1~4個の窒素原子を含有する飽和3~8員(より好ましくは5、6員)複素 単環基、例えばピロリジニル、イミダブリジニル、ピペリジル、ピペラジニルな ど;

 $1 \sim 2$  個の酸素原子と $1 \sim 3$  個の窒素原子とを含有する不飽和 $3 \sim 8$  員(より好ましくは5、6 員)複素単環基、例えばオキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル(例えば1, 2, 4 - オキサジアゾリル、1, 3, 4 - オキサジアゾリル、1, 2, 5 - オキサジアゾリルなど)など;

 $1 \sim 2$  個の酸素原子と $1 \sim 3$  個の窒素原子とを含有する飽和 $3 \sim 8$  員(より好ましくは5、6 員)複素単環基、例えばモルホリニル、シドノニルなど;

 $1 \sim 2$  個の硫黄原子と $1 \sim 3$  個の窒素原子とを含有する不飽和 $3 \sim 8$  員(より好ましくは5、6 員)複素単環基、例えばチアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル(例えば1, 2, 3- チアジアゾリル、1, 2, 4- チアジアゾリル、1, 2, 5- チアジアゾリルなど)、ジヒドロチアジニルなど;

 $1 \sim 2$  個の硫黄原子と $1 \sim 3$  個の窒素原子とを含有する飽和 $3 \sim 8$  員(より好ましくは5、6 員)複素単環基、例えばチアゾリジニルなど;

1~2個の硫黄原子を含有する不飽和3~8員(より好ましくは5、6員)複素単環基、例えばチエニル、ジヒドロジチイニル、ジヒドロジチオニルなど;

1~2個の酸素原子を含有する不飽和3~8員(より好ましくは5、6員)複素単環基、例えばテトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニルなど;

1個の酸素原子を含有する不飽和3~8員(より好ましくは5、6員)複素単環基、例えばフリルなど;

 $1 \sim 2$  個の酸素原子を含有するスピロ複素環基、例えばジオキサスピロウンデカニル (例えば 1, 5 ージオキサスピロ [5, 5] ウンデカニルなど) など;

1個の酸素原子と1~2個の硫黄原子とを含有する不飽和3~8員(より好ましくは5、6員)複素単環基、例えばジヒドロオキサチイニルなど; などが挙げられる。

「多環式複素環基」の例としては、以下のものが挙げられる。

ベンズイミダゾリル基およびインドリル基を除く窒素原子  $1 \sim 4$  個を含む飽和または不飽和、 $7 \sim 12$  員(さらに好ましくは  $8 \sim 10$  員)の多環式(さらに好ましくは二環式)複素環基。

その具体例として、2,3-ジヒドロベンズイミダゾリル基、例えばピラゾロ 「1. 5-a] ピリミジニルなどのピラゾロピリミジニル基、例えば 4, 5, 6 , 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピリミジニルなどのテトラヒドロピ ラゾロピリミジニル基、例えば4H-イミダゾ[1, 2-b] ピラゾリルなどの イミダゾピラゾリル基、例えば2, 3-ジヒドロイミダゾ[1, 2-b] ピラゾ リルなどのジヒドロイミダゾピラゾリル基、例えばイミダゾ [ 1 , 5 - a ] (ま たは[1, 2-a]、または[3, 4-a]) ピリジル、1H(または3H) -イミダゾ [4, 5-b] (または [4, 5-c]) ピリジルなどのイミダゾピリ ジル基、例えば1H-ピロロ[3, 2-b] ピリジルなどのピロロピリジル基、 例えばピラゾロ[1, 5-a](または[2, 3-a]ピリジル、1H(または 2H)-ピラゾロ[4,3-b]ピリジルなどのピラゾロピリジル基、例えば1 H (または2H) -ベンゾ [c] ピラゾリルなどのベンゾピラゾリル基、ジヒド ロベンズイミダゾリル基、例えばベンゾ [d] [1H-1, 2, 3] トリアゾリ ルなどのベンゾトリアゾリル基、インドリジニル基、例えば1H-イソインドリ ルなどのイソインドリル基、例えば1H(または2H、または3H)-インダゾ リルなどのインダブリル基、インドリニル基、イソインドリニル基、プリニル基

酸素原子1~3個を含む飽和または不飽和、7~12員(さらに好ましくは8~10員)の多環式(さらに好ましくは二環式)複素環基。

その具体例として、例えばベンゾ [b] (または[c]) フラニルなどのベンゾフラニル基、イソベンゾフラニル基、フロピリジル基、例えば2H-クロメニルなどのクロメニル基、クロマニル基、イソクロマニル基、例えば3-ベンズオキセピニルなどのベンズオキセピニル基、例えばシクロペンタ[b] ピラニルなどのシクロペンタピラニル基、例えば2H-フロ[3,2-b] ピラニルなどのフロピラニル基、などが挙げらる。

イオウ原子  $1 \sim 3$  個を含む飽和または不飽和、 $7 \sim 12$  員(さらに好ましくは  $8 \sim 10$  員)の多環式(さらに好ましくは二環式)複素環基。

その具体例として、例えばベンゾ [b] チオフェニルなどのベンゾチオフェニル基、例えば 4H-1, 3-ジチアナフタレニルなどのジヒドロジチアナフタレニル基、例えば <math>1, 4-ジチアナフタレニルなどのジチアナフタレニル基などが

挙げられる。

窒素原子 $1\sim3$ 個および酸素原子 $1\sim2$ 個を含む飽和または不飽和、 $7\sim1$ 2員 (さらに好ましくは $8\sim1$ 0員)の多環式(さらに好ましくは二環式)複素環基。

その具体例として、例えば4H-1, 3-ジオキソロ[4, 5-d] イミダゾリルなどのジオキソロイミダゾリル基、例えば4H-3, 1-ベンズオキサジニルなどのベンズオキサジニル基、例えば<math>5H-ピリド[2, 3-d] オキサジニルなどのピリドオキサジニル基、例えば1H-ピラゾロ[4, 3-d] オキサゾリルなどのピラゾロオキサゾリル基、フロピリジル基などが挙げらる。

窒素原子 $1\sim3$  個およびイオウ原子 $1\sim2$  個を含む飽和または不飽和、 $7\sim12$  員(さらに好ましくは $8\sim10$ 員)の多環式(さらに好ましくは二環式)複素環基。

その具体例として、例えばチエノ [2,3-d] イミダゾリルなどのチエノイミダゾリル基、チエノピリジル基、例えば2,3-ジチア-1,5-ジアザインダニルなどのジチアジアザインダニル基などが挙げらる。

酸素原子 $1 \sim 3$  個およびイオウ原子 $1 \sim 2$  個を含む飽和または不飽和、 $7 \sim 1 \ 2$  員(さらに好ましくは $8 \sim 1 \ 0$  員)の多環式(さらに好ましくは二環式)複素環基。

その具体例としては、例えばチエノ [2,3-b] フラニルなどのチエノフラニル基などが挙げられる。

窒素原子 1 個、酸素原子 1 個およびイオウ原子 1 個を含む飽和または不飽和、7 ~ 1 2 員(さらに好ましくは 8 ~ 1 0 員)の多環式(さらに好ましくは二環式)複素環基。

その具体例としては、例えば4H[1,3]-オキサチオロ[5,4-b]ピロリルなどのオキサチオロピロリル基などが挙げられる。

セレン原子  $1 \sim 2$  個を含む飽和または不飽和、 $7 \sim 12$  員(さらに好ましくは  $8 \sim 10$  員)多環式(さらに好ましくは二環式)複素環。

好ましい具体例として、ベンゾ [b] (または [c]) セレノフェニルなどの

ベンゾセレノフェニル基などが挙げられる。

セレン原子  $1 \sim 2$  個および窒素原子  $1 \sim 3$  個を含む飽和または不飽和、 $7 \sim 1$  2 員 (さらに好ましくは  $8 \sim 1$  0 員) の多環式 (さらに好ましくは二環式) 複素環。 その具体例としては、例えばセレノ [3, 2-b] ピリジルなどのセレノピリジル基などが挙げられる。

「低級アルキレン基」の好適な例として、メチレン基、エチレン基、プロピレン基、ブチレン基、ペンチレン基、ヘキシレン基などが挙げられ、特に好ましくは、炭素数4までのアルキレン基が挙げられる。

また「低級アルケニレン基」の好適な例として、エテニレン基、1-プロペニレン基、2-プロペニレン基、1-ブテニレン基、2-ブテニレン基、3-ブテニレン基、1-ペンテニレン基、2-ペンテニレン基、3-ペンテニレン基、4-ペンテニレン基、5-ペキセニレン基などが挙げられ、これらの中でも特に好ましくは炭素数4までのアルケニレン基が挙げられる。

「オキサ低級アルキレン基」、「低級アルキレンオキサ基」、「イミノ低級アルキレン基」、「低級アルキレンイミノ基」、「チオキサ低級アルキレン基」および「低級アルキレンチオキサ基」の低級アルキレン部位は、上記したアルキレン基に記載したのと同じである。

「低級アルカノイル」とは炭素数 6 までの直鎖状および分岐状アルキルカルボニル基である。好適な例として、例えばアセチル基、プロピオニル基、n - ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、sec-ブチルカルボニル基、t-ブチルカルボニル基、n-ペンチルカルボニル基、i-ペンチルカルボニル基、sec-ペンチルカルボニル基、t-ペンチルカルボニル基、2-メチルブチルカルボニル基などが挙げられる。

さらに好適には炭素数4までのアルカノイルが挙げられる。

「低級アルコキシ」とは炭素数 6 までの直鎖状および分岐状アルキルオキシ基である。好適な例として、例えばメトキシ基、エトキシ基、 n - プロピルオキシ

基、 $i-\mathcal{T}$ ロピルオキシ基、 $n-\mathcal{T}$ チルオキシ基、 $i-\mathcal{T}$ チルオキシ基、sec ーブチルオキシ基、 $t-\mathcal{T}$ チルオキシ基、 $n-\mathcal{C}$ ンチルオキシ基、 $i-\mathcal{C}$ ンチルオキシ基、 $sec-\mathcal{C}$ ンチルオキシ基、 $t-\mathcal{C}$ ンチルオキシ基、 $2-\mathcal{I}$ チルブトキシ基、 $n-\mathcal{C}$ キシルオキシ基、 $i-\mathcal{C}$ キシルオキシ基、 $t-\mathcal{C}$ キシルオキシ基、 $t-\mathcal{C}$ キシルオキシ基、 $sec-\mathcal{C}$ キシルオキシ基、 $2-\mathcal{I}$ チルペンチルオキシ基、 $3-\mathcal{I}$ チルペンチルオキシ基、 $1-\mathcal{I}$ ナルブチルオキシ基、 $1-\mathcal{I}$ ナルブロピルオキシ基などが挙げられる。

さらに好適には、炭素数 4 までのアルコキシ、例えば、メトキシ基、エトキシ基、n-プロピルオキシ基、i-プロピルオキシ基、n-ブチルオキシ基、i-ブチルオキシ基、s e c-ブチルオキシ基、t-ブチルオキシ基などが挙げられる。

「複素環低級アルキル」は、先に規定した「複素環基」が低級アルキルに置換したものである。

「ハロゲン」はフッ素原子、塩素原子、臭素原子およびびヨウ素原子が挙げられる。

「置換アミノ」および「置換されていてもよいアミノ」の置換アミノとしては、例えば、低級アルカノイルアミノ、モノ低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、Nー低級アルキルーNーアシルアミノ、低級アルキルスルホニルアミノ、アリール低級アルキルアミノ、Nー複素環ーNー低級アルキルアミノ、アリールスルホニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アリールカルボニルーNーアシルアミノとして、Nー低級アルキルーNー(アリールカルボニル)アミノなどが挙げられる。

「低級アルカノイルアミノ」は、先に規定した「低級アルカノイル」がアミノ 基に置換したものである。

「モノまたはジ低級アルキルアミノ」は、炭素数6までの直鎖状および分岐状

アルキルが置換したアミノ基である。好適な例として、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、nープロピルアミノ基、iープロピルアミノ基、nーブチルアミノ基、iープチルアミノ基、secーブチルアミノ基、tープチルアミノ基、iーペンチルアミノ基、iーペンチルアミノ基、secーペンチルアミノ基、tーペンチルアミノ基、2ーメチルブチルアミノ基、nーヘキシルアミノ基、1ーメチルペンチルアミノ基、2ーメチルペンチルアミノ基、3ーメチルペンチルアミノ基、1ーエチルブチルアミノ基、2ーエチルブチルアミノ基、3ーエチルブチルアミノ基、1・1ージメチルブチルアミノ基、2・2ージメチルブチルアミノ基、3・3ージメチルブチルアミノ基、および1ーエチルー1ーメチルプロピルアミノ基が挙られる。

さらに好適には、炭素数 4 までのアルキルアミノ、例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、n-プロピルアミノ基、i-プロピルアミノ基、n-ブチルアミノ基、i-ブチルアミノ基、s e c-ブチルアミノ基、t-ブチルアミノ基などが挙げられる。

「N-低級アルキル-N-アシルアミノ」中の好適な「アシル」としては、カルバモイル基、脂肪族アシル基ならびに芳香族アシル基と呼ばれる複素環を含むアシル基または複素環アシルと呼ばれる複素環を含むアシル基などが挙げられる。

上記アシル基の好適な例としては、カルバモイル基;例えば、ホルミル、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、2-メチルプロパノイル、ペンタノイル、2-メチルプロパノイル、オクタノイル、1ナノイル、デカノイル、ウンデカノイル、ドデカノイル、トリデカノイル、テトラデカノイル、ペンタデカノイル、ヘキサデカノイル、ヘプタデカノイル、オクタデカノイル、インチカノイル、インチカノイル、インサノイルなどの低級または高級(炭素数7以上、好ましくは炭素数7~25)アルカノイル基;例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tーブトキシカルボニル、tーペンチルオキシカルボニル、ヘプチルオキシカルボニルなどの低級または高級アルコキシカルボニル基;プチルオキシカルノニル;例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど

の低級または高級アルカンスルホニル基;例えば、メトキシスルホニル、エトキ シスルホニルなどの低級または高級アルコキシスルホニル基などのような脂肪族 アシル基:例えば、ベンゾイル、トルオイル、ナフトイルなどのアロイル基;例 えば、フェニルアセチル、フェニルプロパノイル、フェニルブタノイル、フェニ ルイソブチリル、フェニルペンタノイル、フェニルヘキサノイルなどのフェニル (低級)アルカノイル基、例えば、ナフチルアセチル、ナフチルプロパノイル、 ナフチルブタノイルなどのナフチル(低級)アルカノイル基などが例として挙げ られるアリール(低級)アルカノイル基:例えば、フェニルプロペノイル、フェ ニルブテノイル、フェニルメタクリロイル、フェニルペンテノイル、フェニルへ キセノイルなどのフェニル(低級)アルケノイル基、例えば、ナフチルプロペノ イル、ナフチルブテノイル、ナフチルペンテノイルなどのナフチル(低級)アル ケノイル基などが例として挙げられるアリール(低級)アルケノイル基;例えば 、ベンジルオキシカルボニルなどのフェニル(低級)アルコキシカルボニル基な どが例として挙げられるアリール(低級)アルコキシカルボニル基:例えば、フ ェノキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニルなどのアリールオキシカルボニ ル基:例えば、フェノキシアセチル、フェノキシプロピオニルなどのアリールオ キシ(低級)アルカノイル基;例えば、フェニルカルバモイルなどのアリールカ ルバモイル基:例えば、フェニルチオカルバモイルなどのアリールチオカルバモ イル基:例えば、フェニルグリオキシロイル、ナフチルグリオキシロイルなどの アリールグリオキシロイル基:例えば、ベンゼンスルホニル、p - トルエンスル ホニルなどのアレーンスルホニル基などのような芳香族アシル基:複素環カルボ ニル基:例えば、チエニルアセチル、チエニルプロパノイル、チエニルブタノイ ル、チエニルペンタノイル、チエニルヘキサノイル、チアゾリルアセチル、テト ラゾリルアセチルなどの複素環(低級)アルカノイル基;例えば、複素環プロペ ノイル、複素環ブテノイル、複素環ペンテノイル、複素環ヘキセノイルなどの複 素環(低級)アルケノイル基;例えば、チアゾリルグリオキシロイル、チエニル グリオキシロイルなどの複素環グリオキシロイル基などのような複素環アシル基

が挙げられる。

上記のような「複素環カルボニル基」、「複素環(低級)アルカノイル基」、「複素環(低級)アルケノイル基」および「複素環グリオキシロイル基」の好適な複素環部分は、さらに詳細には、酸素原子、イオウ原子、窒素原子などのようなヘテロ原子を少なくとも1個含む、飽和または不飽和単環式または多環式複素環基を意味し、とりわけ好ましい複素環基としては前記に記載したものが挙げられる。

前記アシル部分は、例えば、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素のようなハロゲ ン、ヒドロキシ基、ニトロ基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル 、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどの低級アルキル基 、アミノ基、保護されたアミノ基、複素環部分と低級アルキル部分が前記のもの を参照すればよい複素環(低級)アルキルアミノ基、例えばメトキシ、エトキシ 、プロポキシ、ブチルオキシ、 t - ブチルオキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオ キシなどの低級アルコキシ基、カルボキシ基、保護されたカルボキシ基、例えば N.  $N - \mathcal{O} \vee \mathcal{O}$ ロピルアミノメチル、N. Nージメチルアミノエチル、N. Nージエチルアミノ エチル、N, N-ジプロピルアミノエチル、N, N-ジメチルアミノプロピル、 N.  $N - \mathcal{I}$   $\mathcal{I}$   $\mathcal{I}$ - ジブチルアミノメチル、N, N - ジペンチルアミノメチル、N, N - ジヘキシ ルアミノメチルなどのN、N-ジ(低級)アルキルアミノ(低級)アルキル基、 例えばヒドロキシイミノメチル、ヒドロキシイミノエチル、ヒドロキシイミノプ ロピル、ヒドロキシイミノブチル、ヒドロキシイミノペンチル、ヒドロキシイミ ノヘキシルなどのヒドロキシイミノ(低級)アルキル基、例えばフェニルイミノ メチル、フェニルイミノエチル、フェニルイミノプロピル、フェニルイミノブチ ル、フェニルイミノペンチル、フェニルイミノヘキシルなどのフェニルイミノ( 低級)アルキル基などが例として挙げられるアリールイミノ(低級)アルキル基 、例えばホルミル、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキ

サノイルなどの低級アルカノイル基のようなアシル基、低級アルキル部分と複素 環部分とが前記のものを参照すればよいヒドロキシ(低級)アルキル複素環(低級)アルキル基、モノ(またはジまたはトリ)ハロ(低級)アルキル基、例えばフェニルアミノなどのアリールアミノ基のような1個ないし10個の同じかまた は異なる適当な置換基を有していてもよい。

「低級アルキルスルホニル」および「低級アルキルスルフィニル」は、先に規定した「低級アルキル」がそれぞれスルホニル基、スルフィニル基に置換したものである。

「低級アルキルチオ」は炭素数 6 までの直鎖状および分岐状アルキルチオ基である。好適な例として、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、 n ープロピルチオ基、 i ープロピルチオ基、 n ープチルチオ基、 i ープチルチオ基、 s e c ーブチルチオ基、 t ーブチルチオ基、 n ーペンチルチオ基、 i ーペンチルチオ基、 s e c ーペンチルチオ基、 t ーペンチルチオ基、 2 ーメチルブチルチオ基、 n ーへキシルチオ基、 i ーへキシルチオ基、 s e c ーへキシルチオ基、 2 ーメチルペンチルチオ基、 3 ーメチルペンチルチオ基、 1 ーエチルブチルチオ基、 2 ーエチルブチルチオ基、 1 ー ジメチルブチルチオ基、 2 ・ 2 ージメチルブチルチオ基、 3 ・ ジメチルブチルチオ基、 および 1 ーエチルー 1 ーメチルプロピルチオ基などが挙げられる。

さらに好適には、炭素数4までのアルキルチオ、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、n-プロピルチオ基、i-プロピルチオ基、n-ブチルチオ基、i-ブチルチオ基、sec-ブチルチオ基、t-ブチルチオ基などが挙げられる。

「モノまたはジ低級アルキルカルバモイル」は、先に規定した「低級アルキル」がカルバモイル基にモノまたはジ置換したものである。

「ハロ低級アルキル」は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子が置換した炭素数6までの直鎖状または分岐状アルキル基であり、好適にはフッ素原子、塩素原子、または臭素原子が置換した炭素数6までの直鎖状または分岐状アルキル基である。例えば、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリ

フルオロメチル基、クロロメチル基、ジクロロメチル基、トリクロロメチル基、 ブロモメチル基、ジブロモメチル基、トリブロモメチル基、1-フルオロエチル 基、1-クロロエチル基、1-ブロモエチル基、2-フルオロエチル基、2-ク ロロエチル基、2-ブロモエチル基、1,2-ジフルオロエチル基、1,2-ジ クロロエチル基、1,2-ジブロモエチル基、2,2,2-トリフルオロエチル 基、ヘプタフルオロエチル基、1-フルオロプロピル基、1-クロロプロピル基 、1-ブロモプロピル基、2-フルオロプロピル基、2-クロロプロピル基、2 -ブロモプロピル基、3-フルオロプロピル基、3-クロロプロピル基、3-ブ ロモプロピル基、1,2-ジフルオロプロピル基、1,2-ジクロロプロピル基 、1、2-ジブロモプロピル基、2、3-ジフルオロプロピル基、2、3-ジク ロロプロピル基、2,3-ジブロモプロピル基、3,3-トリフルオロプロ ピル基、2、2、3、3、3ーペンタフルオロプロピル基、2ーフルオロブチル 基、2-クロロブチル基、2-ブロモブチル基、4-フルオロブチル基、4-ク ロロブチル基、4-ブロモブチル基、4,4,4-トリフルオロブチル基、2, 2. 3. 3. 4. 4. 4 - ヘプタフルオロブチル基、パーフルオロブチル基、2 - フルオロペンチル基、2-クロロペンチル基、2-ブロモペンチル基、5-フ ルオロペンチル基、5-クロロペンチル基、5-ブロモペンチル基、パーフルオ ロペンチル基、2-フルオロヘキシル基、2-クロロヘキシル基、2-ブロモヘ キシル基、6-フルオロヘキシル基、6-クロロヘキシル基、6-ブロモヘキシ ル基、パーフルオロヘキシル基、2-フルオロヘプチル基、2-クロロヘプチル 基、2-ブロモヘプチル基、7-フルオロヘプチル基、7-フルオロヘプチル基 、7-クロロヘプチル基、7-ブロモヘプチル基、パーフルオロヘプチル基など が挙げられる。

「アリール低級アルキル」の好適な例として、ベンジル基、フェニルエチル基、フェニルプロピル基、フェニルブチル基、フェニルペンチル基、フェニルヘキシル基、ナフチルメチル基、ナフチルエチル基、ナフチルプロピル基、ナフチルブチル基、ナフチルペンチル基、ナフチルヘキシル基などのC。-C10アリール

(C, -C。) アルキルが挙げられる。

「アリール低級アルケニル」および「アリール低級アルコキシ」は、先に規定した「アリール」が、先に規定した「低級アルケニル」、「低級アルコキシ」にそれぞれ置換したものである。

「保護されたカルボキシ」としては、エステル化されたカルボキシ基が好適な ものとして挙げられる。

エステル化されたカルボキシ基のエステル部分の好適な例としては、例えばメ チルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、イソプロピルエステル、ブ チルエステル、イソブチルエステル、t-ブチルエステル、ペンチルエステル、 ヘキシルエステルなどの低級アルキルエステル等が挙げられ、それらの基はさら に適当な置換基を少なくとも1個有していてもよく、その例として、例えば、ア セトキシメチルエステル、プロピオニルオキシメチルエステル、ブチリルオキシ メチルエステル、バレリルオキシメチルエステル、ピバロイルオキシメチルエス テル、ヘキサノイルオキシメチルエステル、1(または2)-アセトキシエチル エステル、1(または2または3)-アセトキシプロピルエステル、1(または 2または3または4)-アセトキシブチルエステル、1(または2)-プロピオ ニルオキシエチルエステル、1 (または2または3) - プロピオニルオキシプロ ピルエステル、1(または2)-ブチリルオキシエチルエステル、1(または2 )-イソブチリルオキシエチルエステル、1(または2)-ピバロイルオキシエ チルエステル、1 (または2) -ヘキサノイルオキシエチルエステル、イソブチ リルオキシメチルエステル、2-エチルブチリルオキシメチルエステル、3,3 - ジメチルブチリルオキシメチルエステル、1(または2)-ペンタノイルオキ シエチルエステルなどの低級アルカノイルオキシ(低級)アルキルエステル、例 えば2-メシルエチルエステルなどの低級アルカンスルホニル(低級)アルキル エステル、例えば2-ヨードエチルエステル、2,2,2ートリクロロエチルエ ステルなどのモノ(またはジまたはトリ)ハロ(低級)アルキルエステル、例え ばメトキシカルボニルオキシメチルエステル、エトキシカルボニルオキシメチル

エステル、2-メトキシカルボニルオキシエチルエステル、1-エトキシカルボニルオキシエチルエステル、1-イソプロポキシカルボニルオキシエチルエステルなどの低級アルコキシカルボニルオキシ(低級)アルキルエステル、フタリジリデン(低級)アルキルエステル、または例えば(5-メチルー2-オキソー1, 3-ジオキソールー4-イル)メチルエステル、(5-エチルー2-オキソー1, 3-ジオキソールー4-イル)メチルエステル、(5-プロピルー2-オキソー1, 3-ジオキソールー4-イル)エチルエステルなどの(5-低級アルキルー2-オキソー1, 3-ジオキソールー4-イル)エチルエステルなどの(5-低級アルキルー2-オキソー1, 3-ジオキソールー4-イル)(低級)アルキルエステル・

例えばビニルエステル、アリルエステルなどの低級アルケニルエステル; 例えばエチニルエステル、プロピニルエステルなどの低級アルキニルエステル

例えばベンジルエステル、4ーメトキシベンジルエステル、4ーニトロベンジルエステル、フェニルエチルエステル、トリチルエステル、ベンズヒドリルエステル、ビス(メトキシフェニル)メチルエステル、3,4ージメトキシベンジルエステル、4ーヒドロキシー3,5ージーtーブチルベンジルエステルなどの適当な置換基少なくとも1個を有していてもよいモノ(またはジまたはトリ)フェニル(低級)アルキルエステルのような適当な置換基を少なくとも1個有していてもよいアリール(低級)アルキルエステル;

例えばフェニルエステル、4-クロロフェニルエステル、トリルエステル、t -ブチルフェニルエステル、キシリルエステル、メシチルエステル、クメニルエステルなどの適当な置換基を少なくとも1個を有していてもよいアリールエステル;

例えばシクロヘキシルエステル等のシクロ低級アルキルエステル; フタリジルエステルなどのようなものが挙げられる。

-N で表される窒素含有複素環基は、前述した複素環基のうち、窒素を含有するものが例示される。

目的化合物(I)の好ましいものとして、一般式(I)において、下記の基を もつ化合物およびその医薬として許容される塩が挙げられる。

R¹ が置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、 置換されていてもよいアルキニル基、置換されていてもよいシクロ低級アルキル 基、置換されていてもよいアリール基、または置換されていてもよい複素環基で あって、

これらの基に置換している置換基はそれぞれ、アルキル、シクロ低級アルキル、アルケニル、アルキニル、低級アルカノイル、低級アルコキシ、アリール、複素環低級アルキル、ハロゲン、アミノ、置換アミノ、低級アルキルスルホニル、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルチオ、シアノ、カルボキシ、保護されたカルボキシ、カルバモイル、モノ低級アルキルカルバモイル、ジ低級アルキルカルバモイル、ニトロ、ハロ低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルコキシ、置換アミノで置換された低級アルコキシ、シクロ低級アルキル低級アルコキシ、シクロ低級アルキル、アリールは級アルキル、アリールオキシ低級アルキル、アシルオキシ低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルキン、複素環本キシ低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルキン、複素環体級アルコキシ、複素環本・シ低級アルキル、アリール低級アルキン、複素環体級アルコキシ、複素環本・ので置換された低級アルキン、置換されていてもよい複素環基からなる群から選ばれる少なくとも一種であり;

Aがベンズイミダブリル、インドリル、4,7-ジヒドロベンズイミダブリルおよび2,3-ジヒドロベンズオキサジニルを除く酸素原子、イオウ原子、セレン

原子および窒素原子を含むヘテロ原子の少なくとも一個を含む多環式複素環基で、該複素環基はアルキル、オキソ、チオキソ、ハロゲン、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、シクロ低級アルキル、置換されていてもよいアミノ、アリール、複素環基、低級アルキルスルホニルおよび低級アルキルスルフィニルからなる群から選ばれる少なくとも一種で置換されていてもよく;

R<sup>2</sup> が置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい複素環基または 置換されたビフェニリル基で、

これらの基が置換されている場合の置換基は、それぞれ、アルキル、シクロ低級アルキル、アルケニル、アルキニル、低級アルカノイル、低級アルコキシ、アリール、複素環低級アルキル、ハロゲン、アミノ、置換アミノ、低級アルキルスルホニル、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルチオ、シアノ、カルボキシ、保護されたカルボキシ、カルバモイル、モノ低級アルキルカルバモイル、ジ低級アルキルカルバモイル、ニトロ、ハロ低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルキル、アシルオキシ低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、テリールオキシ低級アルキル、アシルオキシ低級アルキル、アリール低級アルコキシ、複素環低級アルキル、アリールチオ低級アルキル、複素環低級アルコキシ、複素環オキシ低級アルキル、アリール低級アルキル、複素環低級アルコキシ、複素環オキシ低級アルキル、アリール低級アルキル、でリールでもよいを素素なの複素環基で置換された低級アルキル、置換されていてもよいを振りになる群から選ばれる少なくとも一種であり、

ただし、Aが低級アルキルで置換された3H-イミダゾ $\begin{bmatrix} 4 , 5-b \end{bmatrix}$ ピリジル基である場合は、 $R^2$  は置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい複素環基またはテトラゾリル以外の基で置換されたビフェニリル基であり、

また、Aが低級アルキルで置換されたキノリル基である場合は、R<sup>2</sup> は置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい複素環基または置換されたビフ

ェニリル基であり、

上記アリール基および複素環基が置換されている場合の置換基は、それぞれ、アルキル、シクロ低級アルキル、アルケニル、アルキニル、低級アルカノイル、低級アルコキシ、フェニル、複素環低級アルキル、ハロゲン、アミノ、置換アミノ、低級アルキルスルホニル、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルチオ、シアノ、カルボキシ、保護されたカルボキシ、カルバモイル、モノ低級アルキルカルバモイル、ジ低級アルキルカルバモイル、ニトロ、ハロ低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルコキシ、置換アミノで置換された低級アルコキシ、シクロ低級アルキル低級アルコキシ、シクロ低級アルキル、アシルオキシ低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルキル、置換されていてもよい2価の複素環基で置換された低級アルキル基および置換されていてもよい複素環基からなる群から選ばれる少なくとも一種であり、

上記ビフェニリル基の置換基は、アルキル、シクロ低級アルキル、アルケニル、アルキニル、低級アルカノイル、低級アルコキシ、フェニル、置換テトラゾリルメチル以外の複素環低級アルキル、ハロゲン、アミノ、置換アミノ、低級アルキルスルホニル、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルチオ、シアノ、カルバモイル、モノ低級アルキルカルバモイル、ジ低級アルキルカルバモイル、ニトロ、ハロ低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルコキシ、置換アミノで置換された低級アルコキシ、シクロ低級アルキル、アリールオキシ低級アルキル、アシルオキシ低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、モノまたはジ低級アルキル、アシルオキシ低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、モノまたはジ低級アルキルでミノ低級アルキル、アリール低級アルコキシ、複素環体級アルキル、アリールチオ低級アルキル、複素環低級アルコキシ、複素環オキシ低級アルキル、アリー

ル低級アルキルチオ、アリールウレイド、低級アルコキシ低級アルコキシ、アリール低級アルキニル、置換されていてもよい2価の複素環基で置換された低級アルキル基および置換されていてもよい複素環基からなる群から選ばれる少なくとも一種である。

上記化合物のなかでも、一般式(I)において、下記の基をもつ化合物および その医薬として許容されるその塩が特に好ましい。

R¹ が置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、 **置換されていてもよいアルキニル基、置換されていてもよいシクロ低級アルキル** 基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよい複素環基であり、 これらの基が置換されている場合の置換基は、それぞれ、アルキル、シクロ低級 アルキル、アルケニル、アルキニル、低級アルカノイル、低級アルコキシ、フェ ニル、複素環低級アルキル、ハロゲン、アミノ、低級アルカノイルアミノ、モノ 低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、N-低級アルキル-N-アシルア ミノ、低級アルキルスルホニルアミノ、アリール低級アルキルアミノ、N-複素 環-N-低級アルキルアミノ、アリールスルホニルアミノ、アリールカルボニル アミノ、低級アルキルスルホニル、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルチ オ、シアノ、カルボキシ、保護されたカルボキシ、カルバモイル、モノ低級アル キルカルバモイル、ジ低級アルキルカルバモイル、ニトロ、ハロ低級アルキル、 アリール低級アルキル、アリール低級アルケニル、アリール低級アルコキシ、低 級アルカノイルアミノ低級アルコキシ、モノ低級アルキルアミノ低級アルコキシ 、 ジ低級アルキルアミノ低級アルコキシ、N-低級アルキル-N-アシルアミノ 低級アルコキシ、低級アルキルスルホニルアミノ低級アルコキシ、アリール低級 アルキルアミノ低級アルコキシ、N-複素環-N-低級アルキルアミノ低級アル コキシ、アリールスルホニルアミノ低級アルコキシ、アリールカルボニルアミノ 低級アルコキシ、シクロ低級アルキル低級アルコキシ、シクロ低級アルキル低級 アルキル、アリールオキシ低級アルキル、アシルオキシ低級アルキル、ヒドロキ シ低級アルキル、モノまたはジ低級アルキルアミノ低級アルキル、アリール低級

アルコキシ低級アルキル、アリールチオ低級アルキル、複素環低級アルコキシ、 複素環オキシ低級アルキル、アリール低級アルキルチオ、アリールウレイド、低 級アルコキシ低級アルコキシ、アリール低級アルキニル、置換されていてもよい 2価の複素環基で置換された低級アルキル基および置換されていてもよい複素環 基からなる群から選ばれる少なくとも一種であり;

Aがベンズイミダゾリル、インドリル、4, 7-ジヒドロベンズイミダゾリルおよび2, 3-ジヒドロベンズオキサジニルを除く下記(A)~(I) で示される二環式複素環基であり、該複素環基はアルキル、オキソ、チオキソ、ハロゲン、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、シクロ低級アルキル、アミノ、低級アルカノイルアミノ、モノ低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、Nー低級アルキルーNーアシルアミノ、低級アルキルスルホニルアミノ、アリール低級アルキルアミノ、Nー複素環ーNー低級アルキルアミノ、アリールスルホニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アリール、複素環基、低級アルキルスルホニルおよび低級アルキルスルフィニルからなる群から選ばれる少なくとも一種で置換されていてもよく:

ただし、Aが低級アルキルで置換された3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジル基である場合は、R<sup>2</sup> は置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい複素環基、テトラゾリル以外の基で置換されたビフェニリル基であり、

また、Aが低級アルキルで置換されたキノリル基である場合は、R<sup>2</sup> は置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよいナフチル基、置換されていてもよい複素環基または置換されたビフェニリル基であり、

上記フェニル基、ナフチル基および複素環基に置換している置換基は、それぞれ、アルキル、シクロ低級アルキル、アルケニル、アルキニル、低級アルカノイル、低級アルコキシ、フェニル、複素環低級アルキル、ハロゲン、アミノ、低級アルカノイルアミノ、モノ低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、N-低級アルキルーN-アシルアミノ、低級アルキルスルホニルアミノ、アリール低級アルキルアミノ、N-複素環-N-低級アルキルアミノ、アリールスルホニルアミ

ノ、アリールカルボニルアミノ、低級アルキルスルホニル、低級アルキルスルフ ィニル、低級アルキルチオ、シアノ、カルボキシ、保護されたカルボキシ、カル バモイル、モノ低級アルキルカルバモイル、ジ低級アルキルカルバモイル、ニト ロ、ハロ低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルケニル、アリ ール低級アルコキシ、低級アルカノイルアミノ低級アルコキシ、モノ低級アルキ ルアミノ低級アルコキシ、ジ低級アルキルアミノ低級アルコキシ、N-低級アル キル-N-アシルアミノ低級アルコキシ、低級アルキルスルホニルアミノ低級ア ルコキシ、アリール低級アルキルアミノ低級アルコキシ、N-複素環-N-低級 アルキルアミノ低級アルコキシ、アリールスルホニルアミノ低級アルコキシ、ア リールカルボニルアミノ低級アルコキシ、シクロ低級アルキル低級アルコキシ、 シクロ低級アルキル低級アルキル、アリールオキシ低級アルキル、アシルオキシ 低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、モノまたはジ低級アルキルアミノ低級 アルキル、アリール低級アルコキシ低級アルキル、アリールチオ低級アルキル、 複素環低級アルコキシ、複素環オキシ低級アルキル、アリール低級アルキルチオ 、アリールウレイド、低級アルコキシ低級アルコキシ、アリール低級アルキニル 、置換されていてもよい2価の複素環基で置換された低級アルキル基および置換 されていてもよい複素環基からなる群から選ばれる少なくとも一種であり、 上記置換されたビフェニリル基の置換基は、アルキル、シクロ低級アルキル、ア ルケニル、アルキニル、低級アルカノイル、低級アルコキシ、フェニル、置換テ トラゾリルメチル以外の複素環低級アルキル、ハロゲン、アミノ、低級アルカノ イルアミノ、モノ低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、N-低級アルキ ルーN-アシルアミノ、低級アルキルスルホニルアミノ、アリール低級アルキル アミノ、N-複素環-N-低級アルキルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ア リールカルボニルアミノ、低級アルキルスルホニル、低級アルキルスルフィニル 、低級アルキルチオ、シアノ、カルバモイル、モノ低級アルキルカルバモイル、 ジ低級アルキルカルバモイル、ニトロ、ハロ低級アルキル、アリール低級アルキ ル、アリール低級アルケニル、アリール低級アルコキシ、低級アルカノイルアミ

ノ低級アルコキシ、モノ低級アルキルアミノ低級アルコキシ、ジ低級アルキルアミノ低級アルコキシ、Nー低級アルキルーNーアシルアミノ低級アルコキシ、低級アルキルスルホニルアミノ低級アルコキシ、アリール低級アルキルアミノ低級アルコキシ、アリールスルホニルアミノ低級アルコキシ、アリールカルボニルアミノ低級アルコキシ、シクロ低級アルキル、アリールカルボニルアミノ低級アルコキシ、シクロ低級アルキル、アリールオキシ低級アルキル、アシルオキシ低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、モノまたはジ低級アルキルアミノ低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルキル、アリールチオ低級アルキル、アリール低級アルキル、複素環低級アルコキシ、複素環オキシ低級アルキル、アリール低級アルキル・フリール低級アルキン、複素環体級アルコキシ、複素環オキシ低級アルキル、アリール低級アルキル・アリールのレイド、低級アルコキシ低級アルコキシ、アリール低級アルキール、置換されていてもよい2価の複素環基で置換された低級アルキル基および置換されていてもよい複素環基からなる群から選ばれる少なくとも一種である。

上記複素環基は下記(A)~(T)で示される複素環を意味する。

- (A) 窒素原子1~4個を含む飽和または不飽和、7~12員二環式複素 環基
- (B)酸素原子1~3個を含む飽和または不飽和、7~12員二環式複素 環基
- (C) イオウ原子1~3個を含む飽和または不飽和、7~12員二環式複素環基
- (D) 窒素原子1~3個および酸素原子1~2個を含む飽和または不飽和、7~12員二環式複素環基
- (E)窒素原子1~3個およびイオウ原子1~2個を含む飽和または不飽和、7~12員二環式複素環基
- (F)酸素原子1~2個及びイオウ原子1~2個を含む飽和または不飽和、7~12員二環式複素環基
  - (G) 窒素原子1個、酸素原子1個およびイオウ原子1個を含む飽和また

は不飽和、7~12員二環式複素環基

- (H)セレン原子1~2個を含む飽和または不飽和、7~12員二環式複素環基
- (I)セレン原子1~2個および窒素原子1~3個を含む飽和または不飽和、7~12二環式複素環基
  - (J) 1~4個の窒素原子を含有する不飽和3~8員複素単環基
  - (K) 1~4個の窒素原子を含有する飽和3~8員複素単環基基
- (L) 1~2個の酸素原子と1~3個の窒素原子とを含有する不飽和3~ 8員複素単環基
- (M) 1~2個の酸素原子と1~3個の窒素原子とを含有する飽和3~8 員複素単環基
- (N) 1~2個の硫黄原子と1~3個の窒素原子とを含有する不飽和3~ 8員複素単環基
- (O) 1~2個の硫黄原子と1~3個の窒素原子とを含有する飽和3~8 員複素単環基
  - (P) 1~2個の硫黄原子を含有する不飽和3~8員複素単環基
  - (Q) 1~2個の酸素原子を含有する不飽和3~8員複素単環基
  - (R) 1個の酸素原子を含有する不飽和3~8員複素単環基
  - (S) 1~2個の酸素原子を含有するスピロ複素環基
- (T) 1個の酸素原子と1~2個の硫黄原子とを含有する不飽和3~8員 複素単環基

上記の化合物のなかでも、一般式(I)中のAが2,3-ジヒドロベンズイミダゾリル基、ピラゾロピリミジニル基、テトラヒドロピラゾロピリミジニル基、イミダゾピラゾリル基、ジヒドロイミダゾピラゾリル基、イミダゾピリジル基、ピロロピリジル基、ピラゾロピリジル基、ベンゾピラゾリル基、ジヒドロベンズイミダゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、インドリジニル基、イソインドリル基、インダゾリル基、インドリニル基、イソインドリニル基、オリリ

ジニル基、イソキノリル基、キノリル基、フタラジニル基、ナフタリジニル基、 キノキサリニル基、ジヒドロキノキサリニル基、テトラヒドロキノキサリニル基 、キナゾリニル基、ジヒドロキナゾリニル基、テトラヒドロキナゾリニル基、シ ンノリニル基、プテリジニル基、ピラジノピリダジニル基、イミダゾトリアジニ ル基、イミダゾピラジニル基、イミダゾピリミジニル基、イミダゾピリダジニル 基、1H-1-(または2)ピリダジニル基、ベンゾフラニル基、イソベンゾフ ラニル基、フロピリジル基、クロメニル基、クロマニル基、イソクロマニル基、 ベンズオキセピニル基、シクロペンタピラニル基、フロピラニル基、ベンゾチオ フェニル基、ジヒドロジチアナフタレニル基、ジチアナフタレニル基、ジオキソ ロイミダゾリル基、ベンズオキサジニル基、ピリドオキサジニル基、ピラゾロオ キサゾリル基、フロピリジル基、チエノイミダゾリル基、チエノピリジル基、ジ チアジアザインダニル基、チエノフラニル基、オキサチオロピロリル基、ベンゾ セレノフェニル基、セレノピリジル基、ベンゾセレノール基、セレノピリジル基 およびシクロペンタジエノピリジル基からなる群から選ばれる複素環基であって 、これらの複素環基は低級アルキルおよび/またはオキソで置換されていてもよ い化合物が好ましい。

さらに、上記の化合物のなかでも、一般式(I)において、R<sup>1</sup>がアルキル; アルケニル;フェニル低級アルケニル;ニトロ、アルキルおよびアルケニルから なる群より選ばれる置換基で置換されていてもよいフェニル基;ハロゲンで置換 されていてもよいチエニル基;またはキノリル基で、

Aが2,3ージヒドロベンズイミダゾリル基、イミダゾピラゾリル基、イミダゾピリジル基、ピロロピリジル基、ピラゾロピリジル基、ベンゾトリアゾリル基、インドリジニル基、インダゾリル基、キノリル基、ジヒドロキノキサリニル基、テトラヒドロキノキサリニル基、ジヒドロキナゾリニル基、テトラヒドロキナゾリニル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチオフェニル基およびチエノイミダゾリル基からなる群から選ばれる複素環基であり、該複素環基はアルキルまたはオキソで置換されていてもよく、

Xが低級アルキレン基、オキサ低級アルキレン基またはオキサであり、

R<sup>2</sup>がアルキル、アルケニル、アルキニル、低級アルカノイル、低級アルコキシ 、フェニル、イミダゾリル低級アルキル、ピペリジニル低級アルキル、ハロゲン 、アミノ、低級アルカノイルアミノ、モノ低級アルキルアミノ、ジ低級アルキル アミノ、N-低級アルキル-N-低級アルカノイルアミノ、N-低級アルキル-N-ベンゾイルアミノ、低級アルキルスルホニルアミノ、フェニル低級アルキル アミノ、フェニルスルホニルアミノ、ベンゾイルアミノ、低級アルキルスルホニ ル、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルチオ、シアノ、カルボキシ、低級 アルコキシカルボニル、シクロ低級アルキルオキシカルボニル、モノ低級アルキ ルカルバモイル、ニトロ、ハロ低級アルキル、フェニル低級アルキル、フェニル 低級アルケニル、フェニル低級アルコキシ、(N-ピリジル-N-低級アルキル アミノ) 低級アルコキシ、シクロ低級アルキル低級アルコキシ、シクロ低級アル キル低級アルキル、フェノキシ低級アルキル、低級アルキルスルホニルオキシ低 級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル、フ ェニル低級アルコキシ低級アルキル、フェニルチオ低級アルキル、チエニル低級 アルコキシ、ピリジルオキシ低級アルキル、フェニル低級アルキルチオ、フェニ ルウレイド、低級アルコキシ低級アルコキシ、フェニル低級アルキニル、ジオキ ソチアゾリジリデン低級アルキル、およびハロゲンで置換されていてもよいチエ ニル基からなる群から選ばれる置換基で置換されていてもよいフェニル基;ハロ ゲンで置換されていてもよいナフチル基;ハロゲンで置換された4-フェニルフ ェニル:ハロゲンで置換されていてもよいチエニル基;ハロゲンで置換されてい てもよいベンゾチエニル基;ハロゲンで置換されていてもよいキノリル基;また はハロゲンで置換されていてもよいベンゾオキソラニル基である化合物が挙げら れる。

さらに、上記の化合物のなかでも、一般式(I)において、R<sup>1</sup>がアルキル; アルケニル;フェニル低級アルケニル;アルキルおよびアルケニルからなる群よ り選ばれる置換基で置換されていてもよいフェニル基;またはハロゲンで置換さ

れていてもよいチエニル基で、

Aが3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジル基、ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリジル基、インドリジニル基、1H-インダゾリル基、ベンゾ〔b〕フラニル基およびベンゾ〔b〕チオフェニル基からなる群から選ばれる複素環基であり、該複素環基は1個ないし2個のアルキルで置換されていてもよく、

Xが低級アルキレン基であり、

R<sup>2</sup> がアルキル、低級アルコキシ、フェニル、ハロゲン、ジ低級アルキルアミノ、低級アルキルチオ、低級アルコキシカルボニル、ニトロ、ハロ低級アルキル、フェニル低級アルキル、フェニル低級アルキル、フェニル低級アルコキシ、シクロ低級アルキル低級アルコキシ、フェノキシ低級アルキル、フェニル低級アルコキシ、コキシ低級アルキル、およびハロゲンで置換されていてもよいチエニル基からなる群から選ばれる置換基で置換されていてもよいフェニル基;ハロゲンで置換されていてもよいナフチル基;またはハロゲンで置換された4-フェニルフェニル基である化合物が挙げられる。

上記化合物のなかでも、Aが3 H - T = Y Y = Y

が1個の低級アルキルで置換されているベンゾ〔b〕フラニル基であるスルホンアミド化合物が良い。

なかでも特に好ましい基を具体的に以下に挙げる。

 $R^1: 7x=n$ 、2-x=n0 - またはp-n1 ル、n-n2 - アニル n-n2 - アニル n-n2 - アニル、n-n2 - アル、n-n2 - アル、n-n4 - ペンテニル、n-n4 - ペンテニル、n-n4 - アニル、n-n5 - アロロチオフェン n-n5 - アロロチオフェン n-n5 - アロエチオフェン n-n6 - アロエチルフェニル、n-n7 - アロエチオフェン n-n9 - アロエチルフェニル、n-n9 - アロエチオフェン n-n9 - アニール n-n9 - アニ

ロフェニル、2, 4-ジクロロー5-フルオロフェニル、3, 4-ジクロロフェ ニル、2,3-ジクロロフェニル、2,5-ジクロロフェニル、2-ブロモー4 ークロロフェニル、4ークロロー2ーメトキシフェニル、4ークロロー2ーメチ ルフェニル、4-フェニルフェニル、2-クロロ-4-フェニルフェニル、1-ブロモー2ーナフチル、3-クロロベンゾ〔b〕チオフェン-2-イル、2-ク ロロー4ー(チオフェンー2ーイル)フェニル、2-クロロー4-(5-クロロ チオフェン-2-イル)フェニル、2-クロロ-4-エチルフェニル、2-クロ ロー4ービニルフェニル、2ークロロー4ーメチルフェニル、2ークロロー4ー (n-ペンチル) フェニル、2-クロロー4-(i-ブチル) フェニル、2-ク ロロ-4-(シクロヘキシルメチル)フェニル、(E)-2-クロロ-4-(2 -フェニルエテニル)フェニル、4-ベンジルオキシ-2-クロロフェニル、2 -クロロー4ーメトキシフェニル、2-クロロー4ーイソプロポキシフェニル、 2-クロロ-4-(n-プトキシ)フェニル、2-クロロ-4-((シクロヘキ シルメチル)オキシ)フェニル、2-クロロ-4-((2-(N-メチル-N-(2-ピリジニル) アミノ) エチル) オキシ) フェニル、2-クロロー4-(メ チルチオ)フェニル、2-クロロ-4-(メチルスルフィニル)フェニル、2-クロロー4-(メタンスルホニル)フェニル、4-(ベンジルアミノ)-2-ク ロロフェニル、4-(n-ブチルアミノ)-2-クロロフェニル、2-クロロ-

4-(N, N-ジメチルアミノ)フェニル、4-アセチルアミノ-2-クロロフ ェニル、2-クロロー4-(メタンスルホニルアミノ)フェニル、2-クロロー 4-二トロフェニル、2-クロロ-4-ホルミルフェニル、2-クロロ-4-〔 (2, 4-ジオキソー1, 3-チアゾリジン-5-イリデン)メチル]フェニル 、2-クロロ-4-フルオロフェニル、2,4,6-トリクロロフェニル、2, 3. 4-トリクロロフェニル、2-クロロ-4-ヨードフェニル、2,5-ジク ロロチオフェンー3-イル、2-クロロー4,5-(メチレンジオキシ)フェニ ル、2-クロロキノリン-3-イル、2-クロロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル、2-クロロ-4-シアノフェニル、2-クロロ-4-(2-フェニル エチル)フェニル、2-クロロー4-アミノフェニル、2-クロロー4-(ヒド ロキシメチル)フェニル、4-カルボキシ-2-クロロフェニル、2-クロロ-4-((メタンスルホニルオキシ)メチル)フェニル、2-クロロ-4-((フ ェニルオキシ)メチル)フェニル、2-クロロ-4-(エトキシカルボニル)フ ェニル、2-クロロー4-(メチルカルバモイル)フェニル、2-クロロー4-(ジメチルアミノメチル) フェニル、2-クロロ-4-((イミダゾール-1-イル) メチル) フェニル、2-クロロ-4-((ピペリジン-1-イル) メチル ) フェニル、2-クロロー4-(フェニルチオメチル) フェニル、4-((ベン ジルオキシ)メチル)-2-クロロフェニル、4-(ベンズイミダゾール-2-イル) -2-クロロフェニル、4-(1-メチルベンズイミダゾール-2-イル ) -2-クロロフェニル、1-エチルベンズイミダゾール-2-イル、2-クロ ロー4-(n-ペンタンチオ)フェニル、4-(ベンジルチオ)-2-クロロフ ェニル、2-クロロ-4-((3-ピリジルオキシ)メチル)フェニル、2-ク ロロー4-エチルチオフェニル、4-(N-ブチリルアミノ)-2-クロロフェ ニル、4-(N-ベンゾイルアミノ)-2-クロロフェニル、4-(N-ベンゾ イル-N-メチルアミノ) -2-クロロフェニル、4-(N-ブチリル-N-メ チルアミノ) -2-クロロフェニル、2-クロロ-4-(N-(n-ペンチル) アミノ)フェニル、2-クロロ-4-(N-メチル-N-(n-ペンチル)アミ

2-クロロー4-(イソプロポキシルカルボニル)フェニル、2-クロロー4-(シクロヘキシルオキシカルボニル)フェニル、2-クロロ-4-(3-フェニ ルウレイド)フェニル、2-クロロ-4-プロポキシフェニル、2-クロロ-4 - (n-ペントキシ)フェニル、2-クロロ-4-エトキシフェニル、2-クロ ロー4-(2-メトキシエトキシ)フェニル、2-クロロー4-[(チオフェン -2-イル)メチルオキシ]フェニル、2-クロロ-4-〔(チオフェン-3-イル) メチルオキシ] フェニル、2-クロロ-4-フェニルエチニルフェニル、 2-クロロ-4-(シクロペンチルメチルオキシ)フェニル、2-クロロ-4-(1-ヘキシニル) フェニル、2-クロロー4-ヘキシルフェニル、2-クロロ -4-ピペリジノフェニル、2-クロロ-4-モルホリノフェニル、2-クロロ -4-(ヘキサメチレンイミノ)フェニル、2-クロロ-4-ピロリジノフェニ ル、2-クロロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル イミダゾリル、1H-チエノ〔2,3-d〕イミダゾリル、イミダゾ〔1,2a] ピリジル、1H-ピロロ〔3, 2-b] ピリジル、2, 3-ジヒドロベンゾ [d] イミダゾリル、1H-インダゾリル、インドリジニル、ベンゾトリアゾリ ル、1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジル、3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピ リジル、ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリジル、ベンゾ〔b〕フラニル、ベンゾ〔b 〕チオフェニル、3,4-ジヒドロキナゾリニル、1,2-ジヒドロキノキサリ ニル、1, 2, 3, 4ーテトラヒドロキノキサリニル、キノリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリニル、1,4-ジヒドロキナゾリニル、2H-インダ ブリル

ノ) フェニル、4-(N-ベンゼンスルホニルアミノ) -2-クロロフェニル、

Aの置換基:メチル、エチル、n-プロピル、オキソ

目的化合物(I)の好ましい具体例を以下に挙げる。

 $\cdot$ 3 - (3, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチル - 5 - (n - ペンタンスルホ

ニルカルバモイル) ベンゾ [b] チオフェン

- ・3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルー5-(n-ペンタンスルホニルカルバモイル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン
- +3-(2, 4-i)クロロベンジル)-2-iメチル-5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)ピラゾロ<math>[1, 5-a]ピリジン
- $7-n-\vec{y}$  タンスルホニルカルバモイルー $1-(2, 4-\vec{y})$  ロロベンジル)  $-2-\vec{y}$  チルインドリジン
- ・1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-7-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)インドリジン
- ・2-メチル-7-(n-ペンタンスルホニルカルバモイル)-1-(4-フェニルベンジル)インドリジン
- ・6-(n-ペンタンスルホニルカルバモイル)-4-(4-フェニルベンジル)キノリン
- 5 (n 79) スルホニルカルバモイル) -3 (2, 4 99) ロロベンジル) -2 39 38 -
- ・5 ベンゼンスルホニルカルバモイル-3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b] ピリジン
- ・3-(2-クロロー4-フェニルベンジル)-2-メチルー5-(n-ペンタンスルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン

- ・2 メチル-5 (n ペンタンスルホニルカルバモイル) 3 (4 フェニルベンジル) 3 H イミダゾ <math>[4, 5 b] ピリジン
- ・3 (4 ブロモー2 クロロベンジル) 2 メチルー5 (n ペンタンスルホニルカルバモイル) 3 H イミダゾ [4,5 b] ピリジン
- ・5 (ベンゼンスルホニルカルバモイル) 3 (4 ブロモー 2 クロロベンジル) 2 メチルー 3 H イミダゾ [4, 5 b] ピリジン
- ・3 (2 ブロモー4 クロロベンジル) 2 メチルー5 (n ペンタンスルホニルカルバモイル) 3 H イミダゾ [4,5-b] ピリジン
- •5 (ベンゼンスルホニルカルバモイル) -3 (2 ブロモー 4 クロロベンジル) -2 メチル-3 H イミダゾ [4, 5-b] ピリジン
- ・3 (2, 4-ジクロロベンジル) 2-メチル- 6- (n-ペンタンスルホニルカルバモイル) インドリジン
- ・3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-6-(n-ブタンスルホニルカルバモイル)インドリジン
- ・3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-6-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)インドリジン
- ・3-(2, 4-ジクロロベンジル) -2-エチル-7-メチル-5-(n-ペンタンスルホニルカルバモイル) -3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン
- ・3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(ベンゼンスルホニル

カルバモイル) ベンゾ [b] チオフェン

- ・3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(n-ブタンスルホニルカルバモイル)ベンゾ[b] チオフェン
- ・3 -(2-)0 -(2-)
- ・3-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2-メチル-5-(n-ペンタン スルホニルカルバモイル)ベンゾ[b]チオフェン
- $\cdot 3 (2, 4 900 5 700 700 100$
- ・3-((3-クロロベンゾ [b] チオフェン-2-イル) メチル) -2-メチル-5-(n-ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンゾ [b] チオフェン
- ・3-(1-ブロモナフタレン-2-イル)メチル-2-メチル-5-(n-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンゾ[b]チオフェン

- -1-(2, 4-i)クロロベンジル) -2-iメチル-6-(n-i)ンタンスルホニルカルバモイル) -1 H-iイミダゾ [4, 5-b] ピリジン
- ・3-(2, 4-ジクロロベンジル) -2-メチル-5-(n-ペンタンスルホニルカルバモイル) ピロロ [3, 2-b] ピリジン
- ・3 (2, 4-ジクロロベンジル) 2-メチル- 5- (ベンゼンスルホニルカルバモイル) ピロロ [3, 2-b] ピリジン
- ・3 (4 0 -

- $5 (n \vec{y} \neq y + \vec{y} + \vec{y}$
- ・3 (2, 4-ジクロロベンジル) 2-メチル- 5- (1-n-ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンゾ [b] フラン
- •5 (ベンゼンスルホニルカルバモイル) 3 (2, 4 ジクロロベンジル) 2 メチルベンゾ [b] フラン
- ・2-(2,4-ジクロロベンジル)-3,5-ジメチル-7-(1-n-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンゾ [b]フラン
- 7 (ベンゼンスルホニルカルバモイル) 2 (2, 4 ジクロロベンジル) 3, 5 ジメチルベンゾ [b] フラン
- $\cdot 2 x + x 5 (1 n \sqrt{2} x + x x + x x + x x x + x$
- 5 (1 ベンゼンスルホニルカルバモイル) 2 メチル- 3 (4 フェ ニルベンジル) ベンゾ [b] フラン
- ・5-(1-n-7タンスルホニルカルバモイル) -3-(2, 4-9)00 ロロベンジル) -2-3メチルベンゾ [b] フラン
- ・3-(2, 4-ジクロロベンジル)-5-(1-n-n+サンスルホニルカルバモイル)-2-メチルベンゾ[b]フラン
- ・3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-エチル-5-(1-n-ペンタンス

ルポニルカルバモイル) ベンゾ [b] フラン

- ・5 (ベンゼンスルホニルカルバモイル) 3 (2, 4 ジクロロベンジル) 2 エチルベンゾ [b] フラン
- ・3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-エチル-5-((2-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンゾ[b]フラン
- ・3-(2, 4-ジクロロベンジル)-5-(1-n-ペンタンスルホニルカルバモイル)-2-プロピルベンゾ [b] フラン
- ・5 (ベンゼンスルホニルカルバモイル) 3 (2, 4 ジクロロベンジル) 2 プロピルベンゾ [b] フラン
- ・3-(2,4-ジクロロベンジル)-5-エチル-(2-ニトロベンゼンスルホニルカルバモイル)-2-プロピルベンゾ [b] フラン
- ・3 (2, 4 ジクロロベンジル) 5 (1 n ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンゾ [b] フラン
- ・3 (2, 4-ジクロロベンジル) 2-メチル- 5- (1-n-ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンゾ [b] チオフェン
- ・2-(2, 4-ジクロロベンジル)-3-エチル-7-(1-n-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンゾ[b] チオフェン
- ・7-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-2-(2, 4-ジクロロベンジル)-3-エチルベンゾ [b] チオフェン
- ・1-(2, 4-i)クロロベンジル)-3-iチル-6-(1-i)ンタンスルホニルカルバモイル)-1 Hーインダゾール
- 6 (ベンゼンスルホニルカルバモイル) 1 (2, 4 ジクロロベンジル) 3 メチル 1 H インダゾール

- ・ (E) -1-(2, 4-i)クロロベンジル) -3-iチルー6-((2-i)ェニルエテニル) スルホニルカルバモイル) -1 H-インダゾール
- $\cdot$  6 (1 n  $\overline{y}$   $\overline{$
- $\cdot 6 (1 n \vec{j} 9)$  マスルホニルカルバモイル)  $-1 (2, 4 \vec{j} 9)$  ロロベンジル)  $-3 \vec{j} + \vec{j} + \vec{j} + \vec{j} + \vec{j} = 1$
- ・7-(1-n-79)スルホニルカルバモイル)-1-(2, 4-9)000で ンジル)-3-エチル-4(3H)-キナゾリノン
- ・7-(1-n-79)ンスルホニルカルバモイル)-3-(2, 4-9)0ロロベンジル)-1-4メチル-4(3H)-キナゾリノン
- ・7-(1-n-79) クロロベンジル) -4(3H) ーキナゾリノン
- $\cdot$  7 (1 n プタンスルホニルカルバモイル) 2 (2, 4 ジクロロベンジル) 3 メチル- 4 (3 H) キナゾリノン
- ・6-(1-n-ブタンスルホニルカルバモイル)-3-(2, 4-ジクロロベンジル)-3, 4-ジヒドロ-2-メチルキナゾリン・塩酸塩
- ・7-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-4(1H)-キナゾリノン
- ・1-(2,4-ジクロロベンジル)-1,4-ジヒドロ-2-メチル-7-(1-n-ペンタンスルホニルカルバモイル)キナゾリン・塩酸塩
- ・7 (1-n-79) (1+n-79) (1+n-79)
- ・7 (1-n-79) (1-n-79)
- 4-(2, 4-ジクロロベンジル)-5-エチル-3-(1-n-ペンタンス

ルホニルカルバモイル) イミダゾ [1, 2-b] ピラゾール

- ・6 (n-ペンタンスルホニルカルバモイル) 4 (4 フェニルフェニルオキシ) キノリン
- $6 (n ^{2} )$  タンスルホニルカルバモイル) 4 (4 ) ェニルベンジルオキシ) キノリン
- ・3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-エチル-5-(((E)-ペンテン-1-スルホニル)カルバモイル)ベンゾ[b]フラン
- ・6-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-3-エチルー<math>1H-インダゾール
- ・6-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルイミダゾ <math>[1, 2-a] ピリジン
- 3 (2, 3 i) / 2 i / 3 i /
- ・3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチル-5-(n-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンゾ[b]チオフェン
- ・3 (2 0 -
- ・1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-3-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)-1H-インダゾール

- $\cdot$ 6 (ベンゼンスルホニルカルバモイル) -1 (2 クロロー4 フェニル ベンジル) -3 メチルー1 H インダゾール

- ・1-(2-クロロー4-フェニルベンジル)-3-メチルー6-((4-ビニルベンゼン)スルホニルカルバモイル-1H-インダゾール
- ・1-(2-クロロー4-フェニルベンジル)-3-メチルー6-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)-1H-インダゾール
- $\cdot$  6 (ベンゼンスルホニルカルバモイル) 1 (4 ブロモー 2 クロロベンジル) 3 メチルー 1 H インダゾール
- ・ (E) -1-(4-) ロモー2-クロロベンジル) -3- メチルー6- ((2 -フェニルエテニル) スルホニルカルバモイル) -1 H-インダゾール
- ・3-(2, 4-ジクロロベンジル) -2-メチル-5-(((E) -1-ペンテン-1-スルホニル) カルバモイル) ベンゾ〔b〕 フラン
- ・ (E) 3 (2, 4 ij) 2 j 2 j 2 j 3 ((2 ij) 2 j 2 j 3 ((2 ij) 2 j) 3 ((2 ij) 2
- ・3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-((4-ビニルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンゾ〔b〕フラン
- ・3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンゾ〔b〕フラン
- 5 (ベンゼンスルホニルカルバモイル) 3 (2 クロロー 4 フェニル ベンジル) 2 メチルベンゾ <math>[b] フラン

- 2-フェニルエテニル)スルホニルカルバモイル)ベンゾ [b] フラン
- ・3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチル-5-(4-ビニルベンゼンスルホニルカルバモイル)ベンゾ〔b〕フラン
- ・3-(2-クロロー4-フェニルベンジル)-2-メチル-5-(((E)-1-ペンテン-1-スルホニル)カルバモイル)ベンゾ〔b〕フラン
- ・3-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンゾ〔b〕フラン
- ・5 (ベンゼンスルホニルカルバモイル) 3 (4 ブロモー2 クロロベンジル) 2 メチルベンゾ〔b〕フラン
- ・ (E) -3-(4-) ロモー2ークロロベンジル) -2- メチルー5ー((2-) フェニルエテニル) スルホニルカルバモイル) ベンゾ〔b〕 フラン
- ・3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-〔(4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル〕-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン
- +3-(2, 4-i)クロロベンジル) -2-iメチル-5-(4-i) ピリジンン) スルホニルカルバモイル] -3H-1
- ・(E)-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-〔(2-フェニルエテニル)スルホニルカルバモイル〕-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン
- ・5-((5-) ロモチオフェンー2- イル)スルホニルカルバモイル)-3- (2, 4- ジクロロベンジル)-2- メチル-3 H- イミダゾ〔4, 5- b〕 ピリジン
- ・ (E) -3-(4-) ロモー 2- クロロベンジル) -2- メチルー5- 〔(2 フェニルエテニル)スルホニルカルバモイル〕-3 H- イミダゾ〔4, 5- b〕 ピリジン

- ・3-(4-7)ロモー2-2ロロベンジル)-2-xチルー5-(4-1) ベンゼン)スルホニルカルバモイル〕-3 H -4 ミダゾ (4,5-b) ピリジン・3-(2-2) ロロー4-2 エニルベンジル)-2-x チルー5-(4-1) ルベンゼン)スルホニルカルバモイル〕-3 H -4 ミダゾ (4,5-b) ピリジン

- ・3 (2 0 -

- ・3-(2-クロロ-4-エチルベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタン

スルホニルカルバモイル) - 3 H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン

- ・5 (ベンゼンスルホニルカルバモイル) 3 (2 クロロー 4 ビニルベンジル) 2 メチル- 3 + イミダゾ〔4, 5 b〕 ピリジン
- ・5 (ベンゼンスルホニルカルバモイル) 3 (2 クロロー 4 (n  $^{\circ}$  ンチル) ベンジル) 2 メチル 3 H イミダゾ〔4, 5 b〕 ピリジン
- •5 (ベンゼンスルホニルカルバモイル) -3 (2 クロロー4 イソブチルベンジル) -2 メチル -3 H イミダゾ〔4, 5 b〕 ピリジン
- -5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル) <math>-3-(2-2)ロロー4-(シクロヘキシルメチル) ベンジル) -2-メチル-3 H-イミダゾ〔4, 5-b〕 ピリジン
- ・ (E) -5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル) -3-(2-クロロー4- (2-フェニルエテニル) ベンジル) -2-メチル-3 H-イミダゾ〔4, 5-b] ピリジン
- •5 (ベンゼンスルホニルカルバモイル) -3 (4 ベンジルオキシー 2 クロロベンジル) 2 メチル 3 H イミダゾ [4, 5 b] ピリジン
- ・5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-(2-クロロー4-イソプロ

ポキシベンジル) -2-メチル-3H-イミダブ〔4, 5-b〕 ピリジン

- ・5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-(4-(n-ブトキシ)-2
- -クロロベンジル) -2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕 ピリジン
- -b] ピリジン
- ・5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-(2-クロロ-4-((2-
- (N-メチル-N-(2-ピリジニル) アミノ) エチル) オキシ) ベンジル) -
- 2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン
- ・5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル) 3-(2-クロロ-4-(メチルチオ) ベンジル) 2-メチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン
- 5 (ベンゼンスルホニルカルバモイル) 3 (2 -クロロー4 (メチルスルフィニル) ベンジル) 2 -メチル- 3H -イミダゾ[4, 5 b] ピリジン
- ・5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-(2-クロロ-4-(メタンスルホニル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4.5-b〕ピリジン
- ・5 (ベンゼンスルホニルカルバモイル) 3 (4 (ベンジルアミノ) -
- 5 (ベンゼンスルホニルカルバモイル) 3 (4 (n ブチルアミノ)
- -2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン
- -5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル) -3-(2-クロロ-4-(N, N))
- -ジメチルアミノ) ベンジル) -2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕 ピリジン
- ・3-(4-(アセトアミド)-2-クロロベンジル)-5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン
- $5 (\text{ベンゼンスルホニルカルバモイル}) 3 (2 \text{クロロー4} (\text{メタン スルホニルアミノ}) \text{ベンジル}) 2 \text{メチル-3H-イミダゾ <math>[4, 5-b]$  ピ

リジン

- 5 (ベンゼンスルホニルカルバモイル) 3 (2 クロロ-4 ニトロベ) $\text{ンジル}) - 2 - \text{メチル-} 3 \, \text{H} - \text{イミダゾ} \left[4, 5 - \text{b}\right] \, \text{ピリジン}$
- 5 (ベンゼンスルホニルカルバモイル) 3 (2 クロロ 4 ホルミル ベンジル)  $2 \text{メチル} 3 \, \text{H} \text{イミダゾ} \left[ 4, 5 \text{b} \right] \, \text{ピリジン}$
- ・5 (ベンゼンスルホニルカルバモイル) -3  $\{2$  2 4  $\{1$  +  $\{2$  + 4 2 + 4 4 +
- ・5 (ベンゼンスルホニルカルバモイル) 2 メチル-3 (2, 4, 6 -トリクロロベンジル) 3 H イミダゾ〔4, 5 b〕ピリジン
- •5 (ベンゼンスルホニルカルバモイル) 2 4 + 0 0 +
- 5 (ベンゼンスルホニルカルバモイル) 3 (2, 4 ジクロロ 5 フ ルオロベンジル) -2 メチル 3 H イミダゾ [4, 5 b] ピリジン
- 5 (ベンゼンスルホニルカルバモイル) 3 (2 2 2 4 3 5 5)ンジル) - 2 - 3 + 4 - 4 - 5 - 5
- 5 (ベンゼンスルホニルカルバモイル) 3 ((2, 5 ジクロロチオフェン 3 イル) メチル) 2 メチル 3 H イミダゾ〔4, 5 b〕 ピリジン
- 5 (ベンゼンスルホニルカルバモイル) 3 (2 2 2 4, 5 (メチレンジオキシ) ベンジル) 2 -メチル- 3 H -
- ・5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-((2-クロロキノリン-3-1) メチル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン
- ・5 (ベンゼンスルホニルカルバモイル) -3 (2 クロロー4 (トリフ

ルオロメチル) ベンジル) -2-メチル-3 H-イミダブ [4, 5-b] ピリジン

- ・3  $(2-2\pi 4 (-1)\pi 5 (-1)\pi 4 (-1)\pi (-1)\pi$
- •5 (ベンゼンスルホニルカルバモイル) 3 (1 ブロモナフタレン 2 イルメチル) 2 メチル 3 + イルメチル) 2 メチル 3 + 1 + 3 + + 3 + 1 + 3 + 1 + 3 + 1 + 3 + 1 + 3 + 1 + 3 + 1 + 3 + 1 + 3 + 1 + 3 + 1 + 3 + 1 + 3 + 1 + 3 + 1 + 3 + 3 + 1 + 3
- 5 (ベンゼンスルホニルカルバモイル) 3 (1 ブロモナフタレン 2 イルメチル) 2, 7 ジメチル 3 H イミダゾ (4, 5 b) ピリジン
- ・ (E) -3-(1-70 ロモナフタレン-2-7 ルメチル) -2 , 7-9 メチル
- -5-((2-フェニルエテニル) スルホニルカルバモイル) <math>-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン
- ・3 -(1-) では、 -(1-) では、
- ・3 (1  $\overline{)}$   $\overline{)}$
- ・3 (1  $\overline{)}$   $\overline{)}$   $\overline{)}$  2  $\overline{)}$   $\overline{)}$  2 7  $\overline{)}$   $\overline{)}$  + 3 (5  $\overline{)}$  2 - 7  $\overline{)}$  3 + 7 - 3 + 7 9 + 7 9 + 7 9 +
- ・3 (4 ブロモー2 クロロベンジル) 2, 7 ジメチルー5 (1 ペ

ンダンスルホニルカルバモイル) -3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン

- ・3 (4 ブロモー2 クロロベンジル) 2, 7 ジメチルー5 〔(4 メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル〕 3 H イミダゾ〔4, 5 b〕 ピリジン
- ・ (E) -3-(4-7) ロモー2ークロロベンジル) -2, 7-9 メチルー5ー [(2-フェニルエテニル) スルホニルカルバモイル] -3 Hーイミダゾ〔4, 5-b] ピリジン
- ・3 (4 ブロモー2 クロロベンジル) 2, 7 ジメチルー5 〔 (4 ビニルベンゼン) スルホニルカルバモイル〕 3 H イミダゾ〔4, 5 b〕 ピリジン
- ・3 (4 ブロモー 2 クロロベンジル) 5 〔(5 ブロモチオフェンー 2 イル) スルホニルカルバモイル〕 2, 7 ジメチル 3 H イミダゾ〔4 , 5 b〕 ピリジン
- ・3 (2 0 -
- ・ (E) -3 -(2 0 4 - 1 -

- ・ (E) -3-(2-2) -4-(-1
- ・3 (2 0 -

- 5 (ベンゼンスルホニルカルバモイル) 3 (2 クロロー 4 フェニルベンジル) 2 メチルベンゾ <math>[b] チオフェン

- ・3 (1  $\overline{)}$   $\overline{)}$
- ・3-(4-アミノ-2-クロロベンジル)-5-(ベンゼンスルホニルカルバ

モイル) -2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン

- $\cdot 5 ($ ベンゼンスルホニルカルバモイル) 3 (2 2 2 4 ( ) 1 4 ( ) 2 2 4 ( ) 3 ( ) 2 2 4 ( ) 3 ( ) 2 2 4 ( ) 3 ( ) 3 ( ) 4
- •5 (ベンゼンスルホニルカルバモイル) 3 (4-カルボキシ-2-クロロベンジル) 2 x -
- 5 (ベンゼンスルホニルカルバモイル) 3 (2 -クロロー4 ((フェニルオキシ) メチル) ベンジル) 2 -メチル- 3 H -イミダゾ[4, 5 b] ピリジン
- ・5 (ベンゼンスルホニルカルバモイル) 3 (2 0 -
- 5 (ベンゼンスルホニルカルバモイル) 3 (2 2 2 4 (メチルカルバモイル) ベンジル) 2 -メチル- 3 H -イミダゾ(4, 5 b) ピリジン
- ・3-(2-クロロー4-(E)-(2-フェニルエテニル) ベンジル) -2-メチル-5-((4-メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) -3H-イミ ダゾ〔4,5-b〕 ピリジン
- ・3-(2-クロロー4-(E)-(2-フェニルエテニル) ベンジル) -2-メチル-5-((4-ビニルベンゼン) スルホニルカルバモイル) -3H-イミ ダゾ  $\{4,5-b\}$  ピリジン
- ・3-(2-クロロ-4-(E)-(2-フェニルエテニル) ベンジル) -2-メチル-5-(E)-((2-フェニルエテニル) スルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ〔4,5-b〕 ピリジン
- 3-(2-クロロー4-(E)-(2-フェニルエテニル)ベンジル)-5-

- 5-((5-) ロモチオフェンー 2- イル)スルホニルカルバモイル) -3- (E) -(2-) ロロー 4-(2-) フェニルエテニル)ベンジル) -2- メチル -3 H イミダゾ〔4, 5- b〕 ピリジン

- ・3-(2-クロロー4-(2-フェニルエチル) ベンジル) -2-メチル-5-(E) -((2-フェニルエテニル) スルホニルカルバモイル) -3H-イミダゾ [4,5-b] ピリジン
- ・3-(2-クロロー4-(2-フェニルエチル) ベンジル) -5-((5-クロロチオフェン-2-イル) スルホニルカルバモイル) -2-メチル-3H-イミダゾ [4,5-b] ピリジン
- ・3 (2 0 -
- 3 (4 ベンジルオキシー2 クロロベンジル) 2 メチルー5 ((4

- ・3 (4 -ベンジルオキシ-2 クロロベンジル) -2 メチル-5 ( (4 ビニルベンゼン) スルホニルカルバモイル) -3 H イミダゾ〔4, 5 b〕 ピリジン

- ・3 (4 -ベンジルオキシ-2 -クロロベンジル) -2 -メチル-5 (1 ペンタンスルホニルカルバモイル) -3 H-イミダゾ〔4, 5 b〕 ピリジン
- ・3 (2 0
- ・3 (2 0 -

- ルー3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン
- 3-(2-クロロー4-((シクロヘキシルメチル)オキシ)ベンジル)-2
   -メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ〔4〕
   5-b〕ピリジン

- ・3 (2 0 -

- ・3 (2 0 -

- ・3 (2 0
- ・3 (2 0 -

- ・3  $\{2-2-1-4-(3)+1-1-1-4-(3)+1-4-(3)+1-4$
- $\cdot 3 (2 0 4 ((1 2 ) ) (1 4 ) )$   $\times 3 (2 0 4 4 )$   $\times 3 (2 2 )$   $\times 4 5 ((4 2 ) )$   $\times 4 4 )$   $\times 4 4$   $\times 4 4$
- ・3  $(2-2\pi 4 (( \mathbb{C}^{\mathcal{C}} \mathbb{C}^$

- -2-xチル-5-(4-xチルベンゼン)スルホニルカルバモイル]-3-(4-(1-xチルベンズイミダゾール-2-イル)-2-クロロベンジル]-3H-イミダゾ $\{4,5-$ b $\}$ ピリジン

- ・3 (2 0 -
- ・3 (2 0 -
- ・3 (2 0 -
- ・3-(2-クロロー4-(チオフェン-2-イル) ベンジル) -2-メチルー 5-(E)-(2-フェニルエテン) スルホニルカルバモイル] -3H-イミダゾ [4,5-b] ピリジン
- ・3 (2 0 -
- ・3 (2 0 -

・3 - (2 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 0 - 0

- ・3 (2 0 -
- ・3-(2-クロロー4-(5-クロロチオフェン-2-イル) ベンジル) -2 -メチル-5- ((4-ビニルベンゼン) スルホニルカルバモイル) -3 H-イミダゾ (4, 5-b) ピリジン
- $\cdot$  3 (2 0
- ・3 (2 0 -
- ・5 [(5-) ロモチオフェン 2 (2-) スルホニルカルバモイル] 3 (2-) ロロー (4-) フェニルベンジル) 2, (2-) ジメチル (2+) ピリジン
- ・3-(2-クロロー4-フェニルベンジル) -2, 7-ジメチル-5-〔(4-ビニルベンゼン) スルホニルカルバモイル〕 -3H-イミダゾ〔4, 5-b〕 ピリジン
- 3-[2-クロロー4-(チオフェン-2-イル)ベンジル]-2,7-ジメ

- ・3 (2-2-2-4-(5+3)-2-2-4) ベンジル(2-2-3-4) インジル(2-3-4) チル-5 ((E)-(2-3-4) エールエテニル(2-3-4) スルホニルカルバモイル(2-3-4) (4, 5-b) ピリジン
- ・3 [2 0 -
- ・3 [2 クロロ- 4 (5 クロロチオフェン- 2 イル) ベンジル] 2 , 7 ジメチル- 5 (1 ペンタンスルホニルカルバモイル) 3 H イミダゾ [4, 5 b] ピリジン
- •5-[(5-) ロモチオフェン-2- イル)スルホニルカルバモイル] -3-[2- クロロ-4- (5- クロロチオフェン-2- イル)ベンジル] -2, 7-[2+ ジメチル-3+ H-4+ デゾ [4, 5-b] ピリジン
- ・3 [2 クロロ- 4 (5 クロロチオフェン- 2 イル) ベンジル] 2 , 7 ジメチル- 5 [ (4 ビニルベンゼン) スルホニルカルバモイル] 3 H イミダゾ [4, 5 b] ピリジン
- -3-[2-200-4-(n-22-3) (2-2)

- ・3 [4 (ベンジルチオ) 2 クロロ] ベンジルー2 メチルー5 〔(4 メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル〕 <math>-3H-1 [4, 5-b] ピリジン

- ・3 (4 (N-ブチリルアミノ) 2 クロロベンジル) 2 メチル- 5 ((4 メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) 3 + + 1 + 4 + 5 + 5 + 6 + 8 + 9 +
- $\cdot 3 (4 (N \text{N} \text{N} \text{N} \text{N} + \text{N} \text{N} + \text{N}$
- •5 (ベンゼンスルホニルカルバモイル) 3 (2 2 2 2 3 4 2 4 1 - 1 1 1 1 1 1 1 1 -
- 5 (4 EL n EL n

- -b〕ピリジンナトリウム
- ・3 (4 プロモー2 クロロベンジル) 2, 7 ジメチルー5 〔 (4 メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル〕 3 H イミダゾ〔4, 5 b〕 ピリジンナトリウム
- ・3-(4-(N-ブチリル-N-メチルアミノ)-2-クロロベンジル)-2-メチル-5-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ [4,5-b] ピリジン
- ・3 (2 0 -
- ・3 (2 クロロ- 4 (N- メチル- N- (n- ペンチル) アミノ) ベンジル) 2 メチル- 5 ((4 メチルベンセン) スルホニルカルバモイル) 3 H- + 3 H- + 7 + 9
- ・3 (2 0 -
- ・3-(2-クロロー4-(シクロヘキシルオキシカルボニル) ベンジル) -2 -メチル-5-((4-メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) -3H-イミダゾ [4,5-b] ピリジン
- ・3 (2 0 -

ジン

- ・3-(2-2-4-x+2) ベンジルー2-x+2ルベンゼン) スルホニルカルバモイル] -3H-4ミダゾ [4,5-b] ピリジン
- 3-[2-クロロー4-(2-メトキシエトキシ)ベンジル]-2-メチルー5-[(4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル]-3H-イミダゾ[45-b] ピリジン
- ・3 [2 0 -
- ・3 [2 0 -
- ・3 (2 0 -
- ・3-(2-2-1)-4-7ェニルエチニル)ベンジルー 2, 7-3メチルー 5 -(1-4) クンスルホニルカルバモイル) -3 H-4 = 4 = 5 = 1 =
- ・3-(2-2-4-(1-4-1)) ベンジルー2-3+1-5-(N-1) (4-3+1-4+1) カルバモイルー3+1-4+1 (4+1-4+1) カルバモイルー3+1-4+1 (4+1-4+1)

### -b] ピリジン

- ・3 (2 0 -
- ・3 (2 0 -
- ・3 (2 0 -
- ・3 (2, 4-ジクロロベンジル) 2-メチル- 5- (p-トルエンスルホニルカルバモイル) ベンゾ (b) フラン
- -5-((5-) ロモチオフェン-2- イル)スルホニルカルバモイル)-3- (2, 4- ジクロロベンジル)-2- メチルベンゾ〔b〕フラン

- ・3-(2-クロロー4-フェニルベンジル)-2-メチルー5-((4-ペンテン)スルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン
- ・3 (2 0 -
- ・3 (2 0 -
- ・3 (2 0 -
- ・3 (2 0 -
- ・3 (2 0 -
- - ・3 (2 0 -

・3-(2-クロロー4-メチルチオベンジル) -2, 7-ジメチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル) -3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン目的化合物(I)の製造法を以下に詳細に説明する。

### 製造法1:

目的化合物(I)またはその塩は、化合物(II)またはその塩を化合物(II)またはそのカルボキシ基における反応性誘導体あるいはそれらの塩と反応させることにより製造できる。

化合物(II)ならびに(III)およびそのカルボキシ基における反応性誘導体の好適な塩としては、化合物(I)について例示したものと同じものを挙げることができる。

化合物( I I I )のカルボキシ基における好適な反応性誘導体としては、酸ハ ロゲン化物、分子内酸無水物、分子間酸無水物および混合酸無水物を含めての酸 無水物、活性アミド、活性エステルなどが挙げられる。該反応性誘導体の好適な 例としては、酸塩化物;酸アジド;置換燐酸[例えばジアルキル燐酸、フェニル 燐酸、ジフェニル燐酸、ジベンジル燐酸、ハロゲン化燐酸など〕、ジアルキル亜 |燐酸、亜硫酸、チオ硫酸、硫酸、スルホン酸 [例えばメタンスルホン酸など]、 脂肪族カルボン酸 [例えば酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、ピバル酸、ペ ンタン酸、イソペンタン酸、2-エチル酪酸、トリクロロ酢酸など]、芳香族カ ルボン酸「例えば安息香酸など」などの酸との混合酸無水物;対称酸無水物;イ ミダゾール、4-置換イミダゾール、ジメチルピラゾール、トリアゾールもしく はテトラゾールとの活性アミド : 活性エステル[例えばシアノメチルエステル、 メトキシメチルエステル、ジメチルイミノメチル $[(CH_3)_2N^+=CH-]$ エ ステル、ビニルエステル、プロパルギルエステル、p-ニトロフェニルエステル 、2,4-ジニトロフェニルエステル、トリクロロフェニルエステル、ペンタク ロロフェニルエステル、メシルフェニルエステル、フェニルアゾフェニルエステ ル、フェニルチオエステル、pーニトロフェニルチオエステル、pークレジルチ オエステル、カルボキシメチルチオエステル、ピラニルエステル、ピリジルエス

テル、ピペリジルエステル、8-キノリルチオエステルなど]もしくはN-ヒドロキシ化合物 [例えばN, N-ジメチルヒドロキシルアミン、1-ヒドロキシー2-1H-ピリドン、N-ヒドロキシスクシンイミド、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾールなど] とのエステルなどが挙げられる。これらの反応性誘導体は使用する化合物(III)の種類に応じて、それらの中から適宜選択することができる。

反応は、通常、慣用の溶媒、例えば水、アルコール [例えばメタノール、エタノールなど]、アセトン、ジオキサン、アセトニトリル、クロロホルム、塩化メチレン、塩化エチレン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、N, Nージメチルホルムアミド、ピリジン、反応に悪影響を及ぼさないその他の任意の溶媒の中で実施する。これらの慣用の溶媒は、単独で、あるいは混合物として用いてもよい。

この反応において、化合物(III)を遊離酸の形で、またはその塩の形で、 使用するときには、N, N' -ジシクロヘキシルカルボジイミド、N-シクロヘ キシル-N'-モルホリノエチルカルボジイミド、N-シクロヘキシル-N'-(4-i)エチルアミノシクロヘキシル) カルボジイミド(N, N' - i)エチルカ ルボジィミド、N, N'ージイソプロピルカルボジイミド、NーエチルーN'ー (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド、N, N' -カルボニルビス ( 2-メチルイミダゾール)、ペンタメチレンケテン-N-シクロヘキシルイミン 、ジフェニルケテン-N-シクロヘキシルイミン、エトキシアセチレン、1-ア ルコキシー1-クロロエチレン、亜燐酸トリアルキル、ポリ燐酸エチル、ポリ燐 酸イソプロピル、オキシ塩化燐(塩化ホスホリル)、三塩化燐、ジフェニルホス ホリルアジド、クロロ燐酸ジフェニル、ジフェニルホスフィン酸クロリド、塩化 チオニル、塩化オキサリル、ハロギ酸低級アルキル[例えばクロロギ酸エチル、 クロロギ酸イロプロピルなど]、トリフェニルホスフィン、2-エチル-7-ヒ ドロキシベンゾイソオキサゾリウム塩、水酸化2-エチル-5-(m-スルホフ ェニル)イソオキサゾリウム分子内塩、1-(p-クロロベンゼンスルホニルオ キシ) - 6 - クロロ- 1 H - ベンゾトリアゾール、いわゆるヴィルスマイヤー試

薬(N, N-ジメチルホルムアミドと塩化チオニル、ホスゲン、クロロギ酸トリクロロメチル、オキシ塩化燐などとの反応により調製される)などの慣用の縮合剤の存在下に反応を実施するのが好ましい。

重炭酸アルカリ金属、トリ低級アルキルアミン、ピリジン、4ージメチルアミノピリジン、Nー低級アルキルモルホリン、N, Nージ低級アルキルアニリン(例えばN, Nージメチルアニリンなど)、N, Nージ低級アルキルベンジルアミンなどの無機もしくは有機塩基の存在下に反応を実施することもできる。

反応温度はとくに限定されず、通常、冷却下ないし加熱下に反応を実施する。 製造法2:

目的化合物(I-2)またはその塩は化合物(I-1)またはその塩を還元することにより製造することができる。

目的化合物 (I-2) を還元によって得る場合の方法としては、化学的還元および接触還元が挙げられる。

化学的還元に使用される好適な還元剤は、例えばスズ、亜鉛、鉄などの金属、および例えば塩化クロム、酢酸クロムなどの金属化合物と例えばギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸、臭化水素酸などの有機酸または無機酸との組み合わせである。

接触還元に使用される好適な触媒は、例えば、白金板、白金海綿、白金黒、コロイド白金、酸化白金、白金線などの白金触媒、パラジウム海綿、パラジウム黒、酸化パラジウム、パラジウムー炭素、コロイドパラジウム、パラジウムー硫酸バリウム、パラジウムー炭酸バリウムなどのパラジウム触媒、還元ニッケル、ラネーニッケルなどのニッケル触媒、還元コバルト、ラネーコバルトなどのコバルト触媒、還元鉄、ラネー鉄などの鉄触媒、還元銅、ラネー銅、ウルマン銅などの銅触媒のような通用のものが挙げられる。

還元は通常、水、メタノール、エタノール、プロパノール、N, N-ジメチルホルムアミドのような、反応に影響を及ぼさない慣用の溶媒、またはそれらの混合物中で行われる。さらに、化学的還元に使用される上記酸が液体である場合に

は、それらを溶媒として使用することもできる。

接触還元に使用される好適な溶媒としては、上記した溶媒に加え、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのようなその他の慣用の溶媒、またはこれらの混合物も挙げられる。

還元の反応温度は特に限定されず、通常、冷却下ないし加熱下に反応が行われる。

### 製造法3:

目的化合物(I-4)またはその塩は化合物(I-3)またはその塩を酸化することにより製造することができる。

目的化合物(I-4)を酸化によって得る場合、酸化剤として、亜塩素酸ナトリウム、無水クロム酸、過マンガン酸カリウムなどが、溶媒として、水、アセトンなどが使用される。反応温度は特に限定されず、通常冷却下ないし加熱下に反応が行われる。

## 製造法4:

目的化合物(I-6)またはその塩は化合物(I-5)またはその塩をアシル化することにより製造することができる。

目的化合物(I-6)をアシル化によって得る場合、末端ヒドロキシ基をもつ 化合物(I-5)をアシル化剤と反応させる。アシル化剤として、塩化メタンス ルホニルのようなハロゲン化低級アルカンスルホニル、低級アルカンスルホン酸 無水物(例えば、メタンスルホン酸無水物など)が挙げられる。溶媒は、ジクロ ロメタン、テトラヒドロフランなどが使用でき、氷冷下~室温で反応が行われる。

# 製造法5:

目的化合物(I-7)またはその塩は化合物(I-6)またはその塩をアリールオキシ化することにより製造することができる。

アリールオキシ化の場合は、末端にアシルオキシ低級アルキル基をもつ化合物 (I-6)とヒドロキシアリール (例えばフェノール)を、水素化ナトリウムなどの塩基の存在下に反応させる。溶媒として、N, N-ジメチルホルムアミド、

テトラヒドロフランなどが使用でき、氷冷下~加温下で反応が行われる。 製造法 6:

目的化合物(I-8)またはその塩は化合物(I-4)またはその反応性誘導体にカルボキシ保護基を導入することにより製造することができる。

カルボキシ保護基の導入は、例えば、末端カルボキシル基をもつ化合物(I-4)およびその反応性誘導体を、エタノールのようなアルキルアルコールと反応させることにより行うことができる。溶媒は、N,N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタンなどが使用され、氷冷下~加熱下で反応が行われる。

カルボキシ基における好適な反応性誘導体は、酸ハロゲン化物、酸無水物、活 性アミド、活性エステルなどを包含しうる。それら反応性誘導体の好適な例は、 酸塩化物:酸アジド;置換燐酸(例えばジアルキル燐酸、フェニル燐酸、ジフェ ニル燐酸、ジベンジル燐酸、ハロゲン化燐酸など)、ジアルキル亜燐酸、亜硫酸 、チオ硫酸、硫酸、スルホン酸(例えばメタンスルホン酸など)、脂肪族カルボ ン酸(例えば酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、ピバル酸、ペンタン酸、イ ソペンタン酸、2-エチル酪酸、トリクロロ酢酸など)または芳香族カルボン酸 (例えば安息香酸など)のごとき酸との混合酸無水物;対称酸無水物;イミダゾ ール、4-置換イミダゾール、ジメチルピラゾール、トリアゾールまたはテトラ ゾールとの活性アミド;または活性エステル〔例えばシアノメチルエステル、メ トキシメチルエステル、ジメチルイミノメチル〔(C H a ) 2 N <sup>+</sup> = C H - )エ ステル、ビニルエステル、プロパルギルエステル、p-ニトロフェニルエステル 、 2. 4 - ジニトロフェニルエステル、トリクロロフェニルエステル、ペンタク ロロフェニルエステル、メシルフェニルエステル、フェニルアゾフェニルエステ ル、フェニルチオエステル、p-ニトロフェニルチオエステル、p-クレジルチ オエステル、カルボキシメチルチオエステル、ピラニルエステル、ピリジルエス テル、ピペリジルエステル、8-キノリルチオエステルなど〕あるいはN-ヒド ロキシ化合物(例えば、N,N-ジメチルヒドロキシルアミン、1-ヒドロキシ - 2 - 1 H - ピリドン、N - ヒドロキシスクシンイミド、N - ヒドロキシフタル

イミド、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾールなど〕とのエステルなどでありうる。これらの反応性誘導体は、使用する化合物の種類に応じて任意に選択することができる。

# 製造法7:

目的化合物(I-9)またはその塩は化合物(I-4)またはその塩にカルボ キシ保護基を導入することにより製造することができる。

化合物(I-4)にメチルアミン、エチルアミンなどのアルキルアミンを反応させると、該化合物はアミド化される。使用される溶媒として、例えば、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N, N-ジメチルホルムアミドなどが使用され、氷冷~加熱下で反応が行われる。

# 製造法8:

目的物 (I-11) またはその塩は化合物 (I-10) またはその塩に窒素含有複素環基を付加することにより製造することができる。

この反応は、ナトリウム第三プチラートあるいは上記した無機または有機塩基等の塩基の存在下で行うのが好ましく、またトリス(ジベンジリデンアセトン) -ジパラジウム(O)、(R)-(+)-BINAP〔2, 2'-ビス(ジフェニルフォスフィノ)-1, 1'-ビナフチル)などの触媒の存在下で行うのが好ましい。

反応温度は特に限定されないが、室温から加熱下の条件で行うのが好ましく、 またトルエン等の反応に悪影響を及ぼさない溶媒の存在下で反応を行うこともで きる。

上記した化合物は、いずれも必要に応じて通常の有機化合物精製法、すなわち、再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィーなどの手段により精製することができる。また化合物の同定は、NMRスペクトル分析、マススペクトル分析、IRスペクトル分析、元素分析、融点測定などにより行うことができる。

本発明の化合物は、1か所以上の不斉中心を有することもあり、それゆえ、そ

れらは鏡像体またはジアステレオマーとして存在しうる。さらにアルケニル基を 含有する式の化合物の若干のものは、シスまたはトランス異性体として存在しう る。いずれの場合にも、本発明はそれらの混合物および各個の異性体をともに含 有するものである。

本発明の化合物およびその塩は、溶媒和物の形をとることもありうるが、これ も本発明の範囲に含まれる。溶媒和物としては、好ましくは、水和物およびエタ ノール和物が挙げられる。

目的化合物(I)の有用性を例証するために、化合物(I)の薬理データを以下に示す。

#### 試験例1

(dd/dbマウスを用いた血糖降下作用)

# 試験化合物

# 化合物A

3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(1-n-ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンゾ [b] フラン(実施例 <math>30-1 の化合物)

#### 使用動物

C57BL/KsJ-dbm db+/db+, C57BL/KsJ-dbm +m/+m(Jackson Laboratory)の5週齢の雌性マウス を購入し、2~3週間の馴化期間の後実験に用いた。

# 薬剤投与

乳鉢を用いて検体を粉末餌(CE-2、日本クレア)に混合した。混合比は、100mg/kgで0.1%、<math>30mg/kgで0.03%、10mg/kgで0.01%の割合とした。群毎に2回/週、新しい餌に交換し、給餌量と残餌量を記録してその差から摂餌量を算出した。

# 試験スケジュール

雌性 d b / d b マウスを体重、血糖値、血漿中トリグリセライド濃度に基づいて群分けした後、14日間薬物の混餌投与を行なった(実験期間は8週齢~10

週齢)。7日目と14日目の午前中に、ヘパリン処理を施したガラスキャピラリーチューブ(ChaseHeparinizedCapillaryTubes)を用いて眼窩静脈叢より採血し、遠心分離により血漿画分を得た。測定項目は0日目と14日目に血糖値、血漿中トリグリセライド濃度、血漿インスリン濃度、7日目に血糖値、血漿中トリグリセライド濃度とした。又、0、7、14日目に体重を測定した。最終採血後、 $CO_2$  ガスにより屠殺した。

# 測定法

血糖値の測定には $10\sim15\mu1$ の血漿を用い、グルコース酸化酵素法(グルコースCIIーテストワコー、和光純薬)により測定した。血漿中トリグリセライド濃度の測定には $10\sim15\mu1$ の血漿を用い、GPO-P-クロロフェノール法(トリグリセライドG-テストワコー)またはGPO-DAOS法(トリグリセライドE-テストワコー)により測定した。上記の測定は採血後速やかに行った。血漿インスリン濃度の測定には $20\mu1$ の血漿(-20℃で保存可能)を用い、抗体法(ファデセフインスリンRIAキット、カビファルマシア)により測定した。

# <u>結果</u>

db/dbマウスの対照群と、+/+マウスの血糖値、血漿中トリグリセライ ド濃度の差を100%として、被験薬剤投与群の血糖値、血漿中トリグリセライ ド濃度の降下率(%)を求めた。結果を表1に示す。

# 【表1】

試験化合物	投与量 (mg/kg)	血糖低下作用 (%)
化合物A	10	71

治療目的には、本発明の化合物(I)を医薬製剤の形で使用できる。該医薬製

剤は、経口投与、非経口投与または外用(局所適用)に適した固体、半固体また は液状の製薬上許容される有機もしくは無機賦形剤との混合物の形で該化合物の いずれかを活性成分として含有するものである。医薬製剤としては、カプセル剤 、錠剤、糖衣錠、顆粒剤、座剤、液剤、ローション剤、懸濁剤、乳剤、軟膏、ゲ ル剤などが挙げられる。所望により、これらの製剤に、佐剤、補助物質、安定剤 、湿潤剤または乳化剤、緩衝剤、その他の常用添加物を配合することができる。

#### 実施例

本発明を下記の製造例および実施例によってさらに詳細に説明する。

# 製造例1-1

3-(3,4-ジクロロベンゾイル)-2-メチルベンゾ [b] チオフェン-5-カルボン酸メチルエステル

2-メチルベンゾ [b] チオフェン-5-カルボン酸メチルと3, 4-ジクロロ塩化ベンゾイルから、後記する製造例16-2と同様にして目的物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.48(3H, s), 3.89(3H, s), 7.52-7.68(2H, m), 7.79-8.04(3H, m), 8.23(1H, s)

 $Mass(ESI) : m/e 377(M-H)^{-}$ 

#### 製造例 1 - 2

3-(3,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンゾ [b] チオフェン<math>-5-カルボン酸メチルエステル

3-(3,4-i)クロロベンゾイル)-2-iメチルベンゾ [b] チオフェンー 5-iカルボン酸メチルエステル(259 mg)のテトラヒドロフラン(2.6 ml)-iメタノール(0.26 ml) 溶液に氷冷下水素化ホウ素ナトリウム(36 mg) を加え、10分間攪

拌する。別の反応容器にトリフルオロ酢酸(15 ml)を入れ、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム(255 mg)を少しずつ加え攪拌する。ここに上の反応溶液を加え、室温で3時間攪拌する。反応混合物を濃縮した後、氷冷下水で希釈し15%水酸化ナトリウム水溶液で中和する。生成物を酢酸エチルで抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を留去し目的物(224 mg)を白色粉末として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$ : 2.51(3H, s), 3.91(3H, s), 4.14(2H, s), 6.97(1H, dd, J= 8 and 2Hz), 7.20(1H, d, J=2Hz), 7.31(1H, d, J=8Hz), 7.82(1H, d, J=8Hz), 7.93(1H, dd, J=8 and 2Hz), 8.18(1H, d, J=2Hz)

 $Mass(ESI) : m/e 363(M-H)^{-}$ 

## 製造例 1-3

3- (3, 4-ジクロロベンジル) - 2-メチルベンゾ [b] チオフェン-5-カルボン酸

3-(3,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンゾ [b] チオフェン-5-カルボン酸メチルエステルから、後記する製造例 <math>4-7 と同様にして目的物を得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6})$  : 2.56(3H, s), 4.24(2H, s), 7.10(1H, d, J=8Hz), 7.43 (1H, s), 7.51(1H, d, J=8Hz), 7.82(1H, d, J=8Hz), 7.95(1H, d, J=8Hz), 8.14 (1H, d, J=8Hz)

 $Mass(ESI) : m/e 349(M-H)^-$ 

# 製造例 2-1

3-(2, 3-ジクロロベンゾイル)-2-メチルベンゾ [b] チオフェン-5-カルボン酸メチルエステル

2, 3-ジクロロ安息香酸クロリドを使用して、製造例1-1と同様にして目的物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.40(3H, s), 3.90(3H, s), 7.31-7.41(2H, m), 7.58-7.69(1H, m), 7.81(1H, d, J=8Hz), 8.01(1H, d, J=8Hz), 8.59(1H, s)

 $Mass(ESI) : m/e 377(M-H)^-$ 

製造例 2-2

3-(2,3-ジクロロベンジル)-2-メチルベンゾ [b] チオフェン-5-カルボン酸メチルエステル

得られたメチルエステルから、製造例1-2と同様にして、目的物を得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$  : 2.45(3H, s), 3.89(3H, s), 4.27(2H, s), 6.57(1H, d, J=8 Hz), 6.97(1H, t, J=8Hz), 7.31(1H, d, J=8Hz), 7.82(1H, d, J=8Hz), 7.94(1H, d, J=8Hz), 8.11(1H, s)

 $Mass(ESI) : m/e 363(M-H)^{-}$ 

製造例 2-3

3-(2, 3-ジクロロベンジル)-2-メチルベンゾ [b] チオフェン-5-カルボン酸

得られたメチルエステルから、製造例1-3と同様にして目的物を得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6})$  : 2.50(3H, s), 4.32(2H, s), 6.71(1H, d, J=8Hz), 7.19 (1H, t, J=8Hz), 7.51(1H, d, J=8Hz), 7.83(1H, d, J=8Hz), 8.01(1H, s), 8.02 (1H, d, J=8Hz)

 $Mass(ESI) : m/e 349(M-H)^{-}$ 

製造例 3-1

3-(2,5-ジクロロベンゾイル)-2-メチルベンゾ [b] チオフェン-5-カルボン酸メチルエステル

2,5-ジクロロ安息香酸クロリドを使用して、製造例1-1と同様にして目的物を得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$  : 2.42(3H, s), 3.90(3H, s), 7.35-7.51(3H, m), 7.81(1H, d . J=8Hz), 8.01(1H, d, J=8Hz), 8.06(1H, s)

Mass(ESI): m/e  $377(M-H)^{-}$ 

製造例 3-2

3-(2,5-ジクロロベンジル)-2-メチルベンゾ[b]チオフェン-5-

-WO 99/00372

PCT/JP98/02877

カルボン酸メチルエステル

得られたメチルエステルから、製造例 1 - 2 と同様にして目的物を得た。 ¹H-NMR(CDC1<sub>3</sub>): 2.48(3H, s), 3.90(3H, s), 4.21(2H, s), 6.64(1H, s), 7.

11(1H, d, J=8Hz), 7.34(1H, d, J=8Hz), 7.83(1H, d, J=8Hz), 7.95(1H, d, J=8Hz), 8.13(1H, s)

 $Mass(ESI) : m/e 363(M-H)^-$ 

製造例 3 - 3

3-(2,5-ジクロロベンジル)-2-メチルベンゾ [b] チオフェン-5-カルボン酸

得られたメチルエステルから、製造例 1-3 と同様にして目的物を得た。  $^{1}$ H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 2.52(3H, s), 4.28(2H, s), 6.75(1H, d, J=2Hz), 7.33(1H, dd, J=8 and 2Hz), 7.55(1H, d, J=8Hz), 7.84(1H, d, J=8Hz),

7.89-8.11(2H, m)

 $Mass(ESI) : m/e 349(M-H)^-$ 

#### 製造例 4-1

N-アミノイソニコチン酸エチルエステル 2, 4-ジニトロフェノール塩 イソニコチン酸エチルエステル(10.0g)をテトラヒドロフラン(100 ml)に 溶解し、O-(2, 4-ジニトロフェニル)ヒドロキシルアミン(11.9g)を室 温で加えた後、2時間加熱環流した。溶媒を減圧下に留去し、残渣をジエチルエ ーテル、酢酸エチルで洗浄して目的物(10.5g)を褐色粉末として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6})$ : 1.36(3H, t, J=6Hz), 4.40(2H, q, J=6Hz), 6.32(1H, d, J=9Hz), 7.78(1H, dd, J=9, 2Hz), 8.34(1H, d, J=8Hz), 8.59(1H, d, J=2Hz), 8.84(1H, d, J=8Hz).

#### 製造例 4 - 2

2 -メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3,5-ジカルボン酸 ジエチルエステル

N-アミノイソニコチン酸エチルエステル 2.4 - ジニトロフェノール塩(10.2)

g)をエタノール(147ml)中に懸濁させ、炭酸カリウム(3.77g)を加えて室温で30分間攪拌した。この混合物にアセト酢酸エチル(3.69ml)を加え、 $60^{\circ}$ で5時間加熱攪拌した。不溶物を濾別後、減圧下に濃縮乾固し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:  $^{\circ}$ キサン/酢酸エチル=7/1)で精製し、目的物(2.70g)を褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.42(3H, t, J=6Hz), 1.46(3H, t, J=6Hz), 2.70(3H, s), 4. 36-4.50(4H, m), 7.46(1H, d, J=8Hz), 7.78(1H, dd, J=9, 2Hz), 8.43(1H, d, J=8Hz), 8.78(1H, s).

#### 製造例 4-3

2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3.5-ジカルボン酸

2-メチルピラゾロ [1,5-a] ピリジン-3,5-ジカルボン酸 ジエチルエステル(100mg)、水酸化ナトリウム 50% 水溶液(160mg)、水(0.5ml) およびエタノール(1.0ml) の混合物を 30 分間加熱還流後、氷冷下に液性をpH4に調整し同温で 30 分間攪拌した。沈殿を濾取して水洗し、目的物(50mg)を淡褐色粉末として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6})$ : 2.55(3H, s), 7.43(1H, d, J=8Hz), 8.46(1H, s), 8.56 (1 H, d, J=8Hz).

#### 製造例 4 - 4

2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボン酸

2-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3, 5-ジカルボン酸(1.39g)とポリリン酸(13.9g)の混合物を 2 時間 150℃で加熱攪拌後、氷冷下に氷(14g)を加え均一溶液になるまで震盪した。同温で液性を pH4に調整し、ジクロロメタン/メタノール(4:1)と水で希釈して沈殿を濾取し、目的物(610mg)を淡褐色粉末として得た。母液の有機層をとり、水層をジクロロメタン/メタノール(4:1)で抽出した。両有機層を合して硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮乾固した。残渣をエーテルで洗浄して二番晶(200mg)を淡褐色粉末として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6})$ : 2. 42(3H, s), 6. 67(1H, s), 7. 18(1H, d, J=8Hz), 8.  $^{2}$ 1 (1H, s), 8. 62(1H, d, J=8Hz).

# 製造例 4-5

2-メチルピラゾロ [1 , 5-a] ピリジン-5-カルボン酸 エチルエステル 2-メチルピラゾロ [1 , 5-a] ピリジン-5-カルボン酸 (723mg) を 1 0%硫酸/エタノール (20ml) に溶解し 2.5時間加熱還流した。反応液を氷冷下に 中和した後、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮乾 固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル= 4:1 ) で精製し目的物 (707mg) を淡褐色粉末として得た。

 $^{1}$ H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.41(3H, t, J=7Hz), 2.52(3H, s), 4.40(2H, q, J=7Hz), 6. 49(1H, s), 7.25(1H, d, J=8Hz), 8.19(1H, s), 8.40(1H, d, J=8Hz).

#### 製造例 4 - 6

3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルピラゾロ<math>[1,5-a]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

トリフルオロ酢酸 (558mg)、トリエチルシラン (1.14g)および乾燥ジクロロメタン (2.0ml)の溶液に2 ーメチルピラゾロ [1,5 - a] ピリジン-5 ーカルボン酸 エチルエステル (200mg) と2,4 ージクロロベンズアルデヒド (189mg) を加え、室温で 3日間攪拌した。反応混合物に2,4 ージクロロベンズアルデヒド (189mg) を加え、室温で 1日間攪拌する操作を3回繰り返した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で洗浄した後、水層をジクロロメタンで抽出した。有機層を合して、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=9:1)で精製し、さらにイソプロピルエーテルで洗浄して、目的物 (233mg) を白色粉末として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3}):1.40(3\text{H}, t, J=7\text{Hz}), 2.38(3\text{H}, s), 4.12(2\text{H}, s), 4.38(2\text{H}, q), J=7\text{Hz}), 6.84(1\text{H}, d, J=8\text{Hz}), 7.10(1\text{H}, d, J=8\text{Hz}), 7.27(1\text{H}, d, J=8\text{Hz}), 7.42(1\text{H}, s), 8.00(1\text{H}, s), 8.40(1\text{H}, d, J=8\text{Hz}).$ 

## 製造例 4-7

3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルピラゾロ<math>[1, 5-a]ピリジン-5-カルボン酸

3-(2.4-ジクロロベンジル)-2-メチルピラゾロ [1,5-a] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル(230mg)、<math>1N水酸化ナトリウム水溶液(2.0ml)およびエタノール(2.3ml)の混合物を 25 分間加熱還流した後、氷冷下に液性を 1N 塩酸で pH 4 に調整した。生じた沈殿を濾取、水洗して目的物(208mg)を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>):2.30(3H, s), 4.19(2H, s), 7.10(1H, d, J=8Hz), 7.16(1H, d, J=8Hz), 7.34(1H, d, J=8Hz), 7.62(1H, s), 8.06(1H, s), 8.62(1H, d, J=8Hz).

# 製造例 5-1

1- (2.4-ジクロロフェニル) -1- トリメチルシリルオキシエテン

ジイソプロピルアミン (16.2g)をテトラヒドロフラン (133ml)に溶解し、氷冷下に 1.6N n-ブチルリチウム (100ml)を滴下した。同温で10分間攪拌後、ドライアイス-アセトン浴冷却下に 2、4-ジクロロアセトフェノン (25.2g)のテトラヒドロフラン (133ml)溶液を滴下し、さらに ヘキサメチルフォスフォラミド (26.7ml)を徐々に加えた。同温で5分間攪拌後、クロロトリメチルシラン (20.3ml)を滴下し、室温で30分間攪拌した。反応混合物を氷冷した n-ヘキサンと氷冷水で分液し、有機層を氷冷水で2回、飽和食塩水で1回洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下に濃縮乾固して目的物の粗生成物 (37.5g)を淡黄色油状物質として得た。

#### 製造例5-2

1- (2.4-ジクロロフェニル) -3- ヒドロキシ-3- メチルブタノン

四塩化チタン (17.8ml) のジクロロメタン (160ml)溶液にドライアイスーアセトン浴冷却下にアセトン (10ml) を滴下し、1分後に 1-(2,4-ジクロロフェニル)-1- トリメチルシリルオキシエテン の粗生成物 (37.5g)のジクロロメタン

(160ml)溶液を加え、ドライアイス-アセトン浴冷却下に一夜攪拌後、さらに室温で3時間攪拌した。反応液を水洗し、水層をジクロロメタンで1回抽出した。有機層を合して、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下に濃縮乾固して褐色油状残渣を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=9/1-4/1)で精製し、目的物(16.2g)を淡黄色油状物質として得た。

 $^{1}H-NMR(CDC1_{3}): 1.34(6H, s), 3.13(2H, s), 7.33(1H, d, J=8Hz), 7.44(1H, d, J=8Hz), 7.47(1H, s).$ 

### 製造例 5-3

1- (2,4-ジクロロフェニル) -3- メチル-3- トリフルオロアセトキシブタノン 1-(2,4-ジクロロフェニル) -3- ヒドロキシ-3- メチルブタノン (16.16g) とトリエチルアミン (27.4ml) のジクロロメタン (160ml)溶液にトリフルオロ酢酸 無水物 (13.9ml) を氷冷下に加えて同温で 10 分間、室温で 1時間攪拌した。反応混合物を水および炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下に濃縮乾固して目的物の粗生成物 (19.9g)を褐色油状物質として得た。

# 製造例 5-4

1- (2,4-ジクロロフェニル) -3- メチル-2- ブテノン

1-(2.4-ジクロロフェニル)-3-メチル-3-トリフルオロアセトキシブタノンの粗生成物(19.9g)のトルエン(100ml)溶液に1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデック-7-エン(4.0ml)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を氷水、1 N塩酸、飽和食塩水、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=49/1)で精製して目的物(12.5g)を淡褐色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.00(3H, s), 2.24(3H, s), 6.43(1H, s), 7.29(1H, d. J=8H z), 7.39-7.46(2H).

# 製造例5-5

(E) 4-ブロモー1ー(2, 4ージクロロフェニル) -3- メチル-2- ブテノン 1-(2,4-ジクロロフェニル) -3- メチル-2- ブテノン(9.30g)の四塩化炭素(93ml) 溶液にN- ブロモスクシンイミド(7.95g)と過酸化ベンゾイル(983mg)を加え 1時間加熱還流した。反応液を氷冷した後、沈殿を濾別し濾液と洗液を合して炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で3回、飽和食塩水で1回洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に濃縮乾固して、目的物の粗生成物(14.6g)を黒色油状物質として得た。

#### 製造例 5 - 6

- (E) 1-(2, 4-ジクロロフェニル)-4-(4-エトキシカルボニルピリジル)-3- メチル-2- ブテノン
- (E) 4-ブロモー1 (2,4-ジクロロフェニル) -3- メチル-2- ブテノンの粗 生成物 (14.6g)をアセトン (140ml)に溶解し、イソニコチン酸エチルエステル ( 12.1ml) を加えて 6 時間加熱還流した。反応液を減圧下に濃縮乾固して目的物の 粗生成物 (22.0g)を褐色固体として得た。

#### 製造例 5-7

- 1-(2,4-ジクロロベンゾイル)-2-メチルインドリジン-7-カルボン酸エチルエステル
- (E) 1-(2,4-ジクロロフェニル) -4-(4-エトキシカルボニルピリジル) -3-メチル-2-ブテノンの粗生成物(22.0g)をエタノール(146ml)に溶解して、炭酸カリウム(5.61g)を加え、12時間加熱還流した。反応混合物を酢酸エチルと飽和食塩水で分液し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮乾固して褐色固体を得た。残渣をエーテル中で粉砕して目的物(3.54g)を黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.38(3H, t, J=6Hz), 2.16(3H, s), 4.35(2H, q, J=6Hz), 7. 22(1H, s), 7.30-7.42(3H), 7.52(1H, s), 7.97(1H, d, J=8Hz), 8.36(1H, s). 製造例 5 - 8

1 - (2,4-ジクロロベンジル)-2- メチルインドリジン-7- カルボン酸エチルエステル

1-(2,4-ジクロロベンゾイル)-2-メチルインドリジン-7-カルボン酸エチルエステル(3.17g)をテトラヒドロフラン(32ml)に溶解し、氷冷下に10Mボランージメチルスルフィド錯体(9.5ml)を滴下した。室温で3.5時間攪拌後、反応液を中和し、酢酸エチルと水で分液した。有機層を3回水洗した後、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して減圧下に濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=19/1)で精製して目的物(1.81g)を淡黄色油状物質として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$ : 1.38(3H, t, J=6Hz), 2.13(3H, s), 4.16(2H, s), 4.33(2H, q, J=6Hz), 6.71(1H, d, J=8Hz), 6.99(1H, d, J=8Hz), 7.03(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.29(1H, s), 7.40(1H, s), 7.80(1H, d, J=8Hz), 7.98(1H, s).

## 製造例5-9

1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドリジン-7-カルボン酸

1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2- メチルインドリジン-7- カルボン酸エチルエステル (1.81g)から、製造例 4-7 と同様にして目的物 (1.63g)を黄色粉末として得た。

 $^{1}$ H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 2.10(3H, s), 4.17(2H, s), 6.84-6.91(2H), 7.28(1H, d, J=8Hz), 7.60(2H, s), 7.93(1H, s), 8.19(1H, d, J=8Hz).

#### 製造例 6-1

(E) -4-メチル-2-(4-フェニルフェニル) エテニルピリジン

4-フェニルベンズアルデヒド (6.45g)、2.4-ルチジン (7.59g)および無水酢酸 (10ml)の混合物を浴温 <math>150°Cで1 2時間加熱後さらに1 2時間加熱還流した。反応混合物を減圧下に濃縮乾固し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=9 /1 - 5/1) で精製して目的物 (4.35g)を黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.38(3H, s), 6.98(1H, d, J=5Hz), 7.12-7.28(2H), 7.34(1H,

t, J=8Hz), 7.44(2H, t, J=8Hz), 7.56-7.71(7H), 8.47(1H, d, J=5Hz). 製造例 6 - 2

- (E) -2-(4-フェニルフェニル) エテニルピリジン-4-カルボン酸
- (E) -4-メチル-2-(4-フェニルフェニル)エテニルピリジン(4.24 g)、二酸化セレン(2.08g)およびピリジン(43ml)の混合物を24時間加熱還流した。反応混合物を減圧下に濃縮乾固し、残渣をクロロホルム/メタノール/アンモニア水(65:25:4)で抽出した。抽出液を減圧下に濃縮乾固し、残渣を酢酸エチル中で粉砕して目的物(3.81g)を褐色粉末として得た。

 $^{1}H-NMR(DMSO-d_{6}): 7.32-7.53(4H), 7.63(1H, d. J=5Hz), 7.70-7.84(8H), 7.96(1H, s), 8.66(1H, d. J=5Hz).$ 

#### 製造例 6-3

- (E) -2-(4-フェニルフェニル) エテニルピリジン-4-カルボン酸エチルエステル
- (E) -2-(4-7) エテニルフェニル)エテニルピリジン-4-7 カルボン酸(3.60g)と濃硫酸/エタノール(9:1)の混合物を 2時間加熱還流した後、氷冷下に中和した。反応混合物をジクロロメタンと水で分配し、水層を 1回ジクロロメタンで抽出した。有機層を合して硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=9/1-4/1)で精製して目的物(3.14g)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.43(3H, t, J=6Hz), 4.45(2H, q, J=6Hz), 7.22-7.50(4H), 7.60-7.79(8H), 7.97(1H, s), 8.74(1H, d, J=5Hz).

#### 製造例 6 - 4

2-(4-7) エテルフェニル)エチルピリジン-4-7 ルボン酸エチルエステル (E) -2-(4-7) エテニルフェニル)エテニルピリジン-4-7 ルボン酸エチルエステル (1.84g)、10% パラジウム/活性炭(184mg)、ジオキサン(18ml)およびエタノール (9.0ml)の混合物を水素 5 気圧雰囲気下に 40% で 5 時間攪拌した。この混合物にジオキサン (9.0ml)とエタノール (9.0ml)を加えて、水素 5

気圧雰囲気下に50℃で3時間攪拌した後、10%パラジウム/活性炭 (184mg) を加えて、同条件下にさらに3時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過し、クロロホルム/メタノール (4:1)で洗浄した。濾液と洗液を合して、減圧下に濃縮乾固し、目的物の粗生成物 (1.97g)を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.40(3H, t, J=6Hz), 3.12(2H, m), 3.22(2H, m), 4.40(2H, q, J=6Hz), 7.22-7.36(3H), 7.43(2H, t, J=8Hz), 7.52(2H, d, J=8Hz), 7.58(2 H, d, J=8Hz), 7.67-7.72(2H), 8.72(1H, d, J=5Hz).

# 製造例 6-5

2-メチル-1-(4-フェニルベンジル)インドリジン-7-カルボン酸エチ ルエステル

2 - (4-フェニルフェニル)エチルピリジン-4 -カルボン酸エチルエステルの粗生成物 (1.62g)とプロモアセトン (803mg)をアセトン (32ml) に溶解して24 時間加熱還流した後、減圧下に濃縮乾固した。残渣をエタノール (16ml) に溶かし、炭酸水素ナトリウムを加え、12時間加熱還流した。反応混合物を酢酸エチルで希釈した後、水洗し有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させて、減圧下に濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=19/1) で精製して目的物 (383mg)を黄緑色固体として得、未反応の出発物質2-(4-フェニルフェニル) エチルピリジン-4-カルボン酸エチルエステル (1.04g)を回収した。

 1H-NMR(CDC13): 1.38(3H, t, J=6Hz), 2.21(3H, s), 4.19(2H, s), 4.35(2H, q, J=6Hz), 6.98(1H, d, J=8Hz), 7.18-7.36(4H), 7.40(2H, t, J=8Hz), 7.48(2H, d, J=8Hz), 7.56(2H, d, J=8Hz), 7.78(1H, d, J=8Hz), 8.12(1H, s).

 製造例6-6

2-メチルー1-(4-フェニルベンジル)インドリジンー7-カルボン酸 2-メチルー1-(4-フェニルベンジル)インドリジンー7-カルボン酸エチルエステル(710mg)から、製造例4-7と同様にして、目的物(612mg)を黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 2.20(3H. s). 4.16(2H. s). 6.86(1H. d. J=8Hz). 7.22(2H, d. J=8Hz), 7.33(1H, t. J=8Hz), 7.43(2H, t. J=8Hz), 7.52-7.64(5H), 8.06 (1H, s). 8.17(1H, d. J=8Hz).

#### 製造例7-1

6-(4,5-ジヒドロ-4,4-ジメチルオキサゾール-2-イル)キノリンキノリン-6-カルボン酸(4.00 g)と塩化チオニル(10.1 ml)の混合物を室温で3時間攪拌した後、減圧下に濃縮乾固した。残渣にジクロロメタン(60 ml)とトリエチルアミン(16 ml)を加えた後、氷浴下攪拌しながら2-アミノ-2-メチルプロパノール(4.12 g)を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に水を加えて有機層を分離し、水層をジクロロメタンで二回抽出した。有機層を合して、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮乾固して薄褐色固体(5.55 g)を得た。これに窒素氷水冷下、攪拌しながら塩化チオニル(16.8 ml)を加え、室温で3時間攪拌した。減圧下に濃縮乾固した後、水、1 N水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性とし、酢酸エチルで三回抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮乾固し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル)で精製して目的物(3.26g)を淡褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>):1.43(6H, s), 4.20(2H, s), 7.45(1H, dd, J= 4Hz, 8Hz), 8.1 1(1H, d, J= 8Hz), 8.21(1H, d, J= 8Hz), 8.26 (1H, d, J= 8Hz), 8.43(1H, s), 8.97 (1H, m).

#### 製造例7-2

1-エトキシカルボニルー6-(4,5-ジヒドロー4,4-ジメチルオキサゾール-2-イル)-2-ジメトキシホスホリルー1,2-ジヒドロキノリン6-(4,5-ジヒドロー4,4-ジメチルオキサゾールー2-イル)キノリン(543 mg)とクロロギ酸エチル(0.275 ml)の混合物を室温で3時間攪拌した後、氷水冷下ホスホン酸トリメチル(0.340 ml)を加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物を減圧下にし、濃縮乾固し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル、酢酸エチル/メタノール=20/1)で精製し

て目的物 (974 mg) を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.33(3H, t, J= 7Hz), 1.39(6H, s), 3.52(3H, d, J= 10Hz), 3.64(3H, d, J= 10Hz), 4.12(2H, s), 4.26-4.38(2H, br), 5.61-5.75(1H, br), 6.06-6.14(1H, m), 6.62(1H, m), 7.68(1H, s), 7.78(1H, dd, J= 4 Hz, 8 Hz).

#### 製造例7-3

1-xトキシカルボニルー6-(4,5-i)ヒドロー4,4-iジメチルオキサゾールー2-iイル) -2-iジメトキシホスホリルー1,2-iジヒドロキノリン(934 mg)を THF(10 ml)に溶解し、ドライアイスーアセトン冷却下に1.6 M n -i が -i が

 $^{1}$ H-NMR(CDC1<sub>3</sub>): 1.32(3H, t, J= 7Hz), 1.38(6H, s), 3.49(3H, d, J= 10Hz), 3.61(3H, d, J= 10Hz), 3.99(2H, br), 4.10(2H, m), 4.30(2H, m), 5.54-5.74 (2H, br), 7.29-7.60(10H, m), 7.84(1H, m), 7.91(1H, s).

MS (m/z) 575.

#### 製造例7-4

6-(4,5-ジヒドロ-4,4-ジメチルオキサゾール-2-イル)-4-(4-フェニルベンジル)キノリン

1 -エトキシカルボニルー6-(4,5-ジヒドロー4,4-ジメチルオキサ

ゾールー2ーイル) -2ージメトキシホスホリルー4ー(4ーフェニルベンジル) -1, 2ージヒドロキノリン(738 mg)、エタノール(20 ml) および1 N水酸化ナトリウム水溶液(4 ml)の混合物を2時間加熱還流した。反応混合物を減圧下に濃縮して水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を合して、飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル)により精製して目的物(140 mg)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.42(6H, s), 4.18(2H, s), 4.54(2H, s), 7.18(1H, br), 7.27-7.46(5H, m), 7.52-7.60(4H, m), 8.16(1H, d, J=8Hz), 8.29(1H, d, J=8Hz), 8.73(1H, br), 8.83(1H, d, J= 7 Hz).

# 製造例7-5

4 - (4 -フェニルベンジル) キノリン-6 -カルボン酸

6-(4,5-ジヒドロ-4,4-ジメチルオキサゾール-2-イル)-4-(4-フェニルベンジル)キノリン (132 mg)、エタノール(1 ml)および <math>3 N塩酸 (3 ml) の混合物を 2 時間加熱還流した後、6 N塩酸 (3 ml) を追加し、さらに 4 時間還流した。水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性とした後、クロロホルムで 1 回洗浄した。水相を 1 N塩酸で p H 4 とし、生じた沈殿を爐取、水洗して目的物 (87 mg)を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 4.61(2H, s), 7.30-7.50(6H, m), 7.57-7.68(4H, m), 8.12 (1H, d, J= 8Hz), 8.21(1H, d, J= 8Hz), 8.83(1H, s), 8.94 (1H, d, J= 4Hz). 製造例 8-1

2, 3-ジアミノー6-クロロピリジン

後記する製造例 9-2 と同様にして、2-r ミノー6-2 ロロー3- ニトロピリジン(10.2~g)から目的物 (8.3g) を赤褐色固体として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6})$  : 4.77(2H, br s), 5.79(2H, br s), 6.34(1H, d, J=8Hz), 6.69(1H, d, J=8Hz).

MASS(ESI) : m/z 142(M-1)

### 製造例8-2

5-クロロ-2-メチル-1H-イミダゾ[4, 5-b] ピリジン

後記する製造例 9-3 と同様にして、2, 3-ジアミノー<math>6-クロロピリジン (8.1g) から目的物 (6.64g) を淡褐色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6})$  : 2.52(3H, s), 7.22(1H, d, J=8Hz), 7.91(1H, d, J=8Hz).

MASS(ESI) : m/z 166(M-1)

mp 254 − 255 °C

製造例8-3

5 - プロモー 2 - メチルー 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン

後記する製造例 9-1 と同様にして、5-0 ロロー2- メチルー1 H- イミダゾ [4, 5- b ] ピリジン(6.54g )から目的物(7.54g )を淡紫色結晶として得た。

 $^{1}H-NMR(DMSO-d_{6})$  : 2.51(3H, s), 7.32(1H, d, J=8Hz), 7.83(1H, d, J=8Hz). MASS(ESI) : m/z 210(M-1)

mp 239−241 °C

製造例 8-4

2-メチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボニトリル

5- ブロモー2- メチルー1 H- H-

 $^{1}H-NMR(DMSO-d_{6})$  : 2.58(3H, s), 7.76(1H, d, J=8Hz), 8.05(1H, d, J=8Hz). Mass(ESI) : m/e 157(M-H)<sup>-</sup>

製造例 9-1

9-アミノー6-プロモー3-ニトロピリジン

2-7ミノー6-クロロー3-ニトロピリジン(1.0g)に室温下3.0%臭化水素酢酸溶液(10m1)を加え1.0.0% に加熱した。2.4時間後、さらに3.0%臭化水素酢酸溶液(5m1)を添加した。4.8時間後反応液を冷却し濃縮した。残渣を2.8%アンモニア水で中和し、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し濃縮した。残渣をイソプロピルエーテルで結晶化して目的物(1.14g)を黄色結晶として得た。

 $^{1}H-NMR(DMSO-d_{6})$ : 6. 90(1H, d, J=8Hz), 8. 25(1H, d, J=8Hz).

MASS(ESI) : m/z 217(M-1)

製造例 9-2

2. 3-ジアミノー6-ブロモピリジン

2-アミノー6-ブロモー3-ニトロピリジン(21.8 g)のエタノール(220 ml) -水(22 ml) 懸濁液に室温で鉄粉(39.0 g)を加える。濃塩酸(0.8 ml)を加え、攪拌しながらゆっくり加熱すると反応が始まる。2時間加熱還流した後熱いまま不溶物を濾過して除く。溶媒を減圧下留去し、残った固体に水(200 ml)と活性炭を加え加熱する。熱いまま不溶物を濾過し、濾液から水を減圧下留去すると目的物(9.00 g)が緑かっ色粉末として得られる。上の操作で残った固体に、エタノール(100 ml)-水(100 ml)を加え、加熱して溶かし不溶物を濾過する。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/3)で精製するとさらに目的物(8.25 g)が黒色粉末として得られる。

 $^{1}$ H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 4.78(2H, br s), 5.80(2H, br s), 6.47(1H, d, J=8Hz), 6.61(1H, d, J=8Hz).

Mass(ESI): m/e 188, 190 (M+H)+

製造例 9 - 3

5-ブロモー2-メチルー1H-イミダゾ[4, 5-b] ピリジン

2, 3-ジアミノー6-ブロモピリジン(8.16 g)、オルト酢酸トリエチル(12.0 ml) を酢酸(41 ml) 中で混合し、29時間加熱還流する。放冷し減圧下溶媒を留

去すると粗生成物(10 g)が得られる。これを十分な量のジクロロメタンに溶解し無水炭酸カリウムと活性炭を加え室温で攪拌する。不溶物を濾過し、溶媒を留去して目的物(7.59 g)を淡黄色粉末として得た。

 $^{1}H-NMR(DMSO-d_{6})$  : 2.51(3H, s), 7.31(1H, d, J=8Hz), 7.82(1H, d, J=8Hz). Mass(ESI) : m/e 212, 214 (M+H) +

#### 製造例10-1

3-(2, 4-ジクロロベンジル) - 2-メチル- <math>3H- 1 = 3H

1 ピリジン-5-カルボニトリルおよび1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2

-メチル-1H-イミダゾ[4, 5-b] ピリジン-5-カルボニトリル

後記する製造例14-2と同様にして、2-メチル-1H-イミダゾ[4,5]

-b] ピリジン-5-カルボニトリル (200mg) から2種の異性体、3-(2,

4-ジクロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

-5-カルボニトリル(138mg )および 1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2

-メチル-1H-イミダゾ[4, 5-b] ピリジン-5-カルボニトリル(67mg

)をそれぞれ淡褐色結晶として得た。

3-(2, 4-ジクロロベンジル) - 2-メチル-3H-イミダゾ <math>[4, 5-b]

】ピリジン-5-カルボニトリル: ¹H-NMR(CDCl₃): 2.60(3H, s), 5.55(2H,

s), 6.64(1H, d, J=8Hz), 7.14(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.48(1H, br s), 7.65(1H,

d, J=8Hz), 8.09(1H, br d, J=8Hz).

MASS(ESI) : m/z 317(M+1), mp 180-182 °C

1 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチル - 1 H - イミダゾ <math>[4, 5 - b]

1 ピリジン-5-カルボニトリル: ¹H-NMR(CDC1₃): 2.67(3H, br s), 5.42(2

H. s), 6.46(1H, d, J=8Hz), 7.18(1H, d, J=8Hz), 7.49-7.60(3H, m).

MASS(ESI) : m/z 317(M+1)

#### 製造例10-2

3-(2, 4-ジクロロベンジル) -2-メチル<math>-3H-イミダゾ [4, 5-b]

] ピリジンー5-カルボン酸

3-(2,4-i)00ロロベンジル)-2-xチル-3 H-4ミダゾ [4,5-b] ピリジン-5-カルボニトリル(113mg )のエタノール(0.6ml )懸濁液に 30%水酸化ナトリウム水溶液(0.3ml )を加え12時間加熱還流した。 12時間 後さらに 30%水酸化ナトリウム水溶液(0.5ml )を加え、3時間加熱還流した。 反応液を冷却し、6 N塩酸で p H 1 として 1 時間攪拌後,飽和重曹水で p H 4 とした。析出結晶を濾取し、目的物(144mg )を無色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6})$  : 2.51(3H. s), 5.60(2H. s), 6.60(1H. d, J=8Hz), 7.31(1 H, br d, J=8Hz), 7.76(1H. br s), 8.00(1H. d, J=8Hz), 8.12(1H. d, J=8Hz). MASS(ESI) : m/z 334(M-1)

mp >260 °C

製造例11-1

2-クロロー4-フェニルベンジルアルコール

リチウムクロライド(482mg)の無水1,4-ジオキサン(12ml)懸濁液に窒素気流下,4-ブロモ-2-クロロベンジルアルコール(1.05g)、フェニルトリブチルチン(1.74g)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(110mg)を加え加熱還流した。5時間後反応液を冷却し水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾液を濃縮し残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(シリカゲル,50ml)に付しヘキサンー酢酸エチル=2-1で溶出後ヘキサンで洗浄して目的物(220mg)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 4.72(2H, s), 7.32-7.61(8H, m).

mp 69-70°C

製造例11-2

2-クロロー4-フェニルベンジルアルコール

テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (16mg) のトルエン (1ml) 懸濁液に室温下 4 - ブロモー 2 - クロロベンジルアルコール (100mg) を 加え攪拌した。10分後、反応液にフェニルほう酸 (83mg) のエタノール (0.1ml

)溶液および  $2\,\mathrm{M}$ 炭酸ナトリウム水溶液( $0.\,9\mathrm{m}$ 1)を加え加熱還流した。  $1\,\mathrm{H}$ 間後反応液を冷却し、酢酸エチルを加えセライト濾過した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾液を濃縮し、残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(シリカゲル、 $40\mathrm{m}$ 1)に付し、ヘキサン-酢酸エチル= 3-1で溶出し粗結晶を得た。これをヘキサンで洗浄して目的物( $76\mathrm{m}$ g)を無色結晶として得た。

 $^{1}H-NMR(CDC1_{3}): 4.72(2H, s), 7.32-7.61(8H, m).$ 

mp 69-70°C

#### 製造例11-3

2-クロロ-1-メタンスルホニルオキシメチル-4-フェニルベンゼン

後記する製造例 14-1 と同様にして、2-2 ロロー4-7 エニルベンジルアルコール (305mg) から目的物 (422mg) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 3.05(3H, s), 5.39(2H, s), 7.34-7.60(7H, m), 7.66(1H, b r s).

#### 製造例11-4

3-(2-2) -(2-2)

後記する製造例 14-2 と同様にして、2-メチル-1 H-イミダゾ [4,5-b] ピリジン-5-カルボニトリル(200mg )から、3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチル-3 H-イミダゾ [4,5-b] ピリジン-5-カルボニトリル(163mg )を淡黄色結晶として、1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチル-1 H-イミダゾ [4,5-b] ピリジン-5-カルボニトリル(113mg )を淡黄色アモルファスとして得た。

3-(2-2-1) 3-(2-2-1) 3-(2-2-1) 3-(2-2-1) 3-(2-2-1) 3-(2-2-1) 3-(2-2-1) 3-(2-2-1) 3-(2-2-1) 3-(2-2-1) 3-(2-2-1) 3-(2-2-1) 3-(2-2-1) 3-(2-2-1) 3-(2-2-1) 3-(2-2-2) 3-(

.64(2H, s), 6.74(1H, d, J=8Hz). 7.31-7.56(6H, m), 7.62-7.70(2H, m), 8.10 (1H, br d, J=8Hz).

MASS(ESI) : m/z 359(M+1), mp 202-205 °C

 $1-(2-2\pi -4-7\pi -$ 

MASS(ESI) : m/z 359(M+1)

製造例11-5

3-(2-2-1)-4-1 3-(2-2-1)-1 3-(2-2-1)-1

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6})$  : 2.55(3H, s), 5.65(2H, s), 6.60(1H, d, J=8Hz), 7.33-7 .55(3H, m), 7.65(2H, br d, J=8Hz), 7.85(1H, d, J=1Hz), 8.00(1H, d, J=8Hz), 8.11(1H, d, J=8Hz).

MASS(ESI) : m/z 376(M-1)

mp 238 − 243 °C

製造例12-1

後記する製造例 14-2 と同様にして、2-メチル-1 H-イミダゾ [4,5-b] ピリジン-5-カルボニトリル(200mg)から 3-(1-ブロモナフタレン-2-イル)メチル-2-メチル-3 H-イミダゾ [4,5-b] ピリジンー

5-カルボニトリル(139mg) を淡褐色結晶として、<math>1-(1-) ロモナフタレン-2-イル)メチル-2-メチル-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-カルボニトリル(96mg)を淡褐色アモルファスとして得た。

3-(1-プロモナフタレン-2-イル) メチルー2-メチルー3 Hーイミダゾ [4,5-b] ピリジンー5-カルボニトリル:  $^{1}$ H-NMR(CDCl $_{3}$ ): 2.58(3H,s), 5.85(2H,s), 6.70(1H,d,J=8Hz), 7.58(1H,brt,J=8Hz), 7.62-7.71(3H,m), 7.81(1H,brd,J=8Hz), 8.10(1H,d,J=8Hz), 8.39(1H,brd,J=8Hz). MA SS(ESI): m/z 377(M+1)

mp 215−218 °C

1-(1-プロモナフタレン-2-イル) メチルー2-メチルー1 Hーイミダゾ [4,5-b] ピリジンー5-カルボニトリル:  $^{1}$ H-NMR(CDC1 $_{3}$ ): 2.70(3H, s), 5.69(2H, s), 6.56(1H, d, J=8Hz), 7.49-7.74(5H, m), 7.82(1H, d, J=8Hz), 8.37(1H, d, J=8Hz).

MASS(ESI) : m/z 377(M+1)

製造例12-2

3-(1-プロモナフタレン-2-イル) メチルー2-メチルー3 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジンー5-カルボン酸

製造例 10-2 と同様にして、3-(1-) ロモナフタレン-2- イル)メチル-2- メチル-3 H- イミダゾ [4,5-b] ピリジン-5- カルボニトリル (138mg) から目的物 (235mg)を淡黄色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6})$  : 2.40(3H, s), 5.80(2H, s), 6.51(1H, d, J=8Hz), 7.61(1 H, br t, J=8Hz), 7.75(1H, br t, J=8Hz), 7.84(1H, d, J=8Hz), 8.30(1H, d, J=8Hz).

MASS(ESI) : m/z 394(M-1)

mp >250 ℃

製造例13-1

2-メチル-3-(4-フェニルベンジル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピ

後記する製造例 14-2 と同様にして、2-x チルー 1 Hーイミダゾ [4, 5-b] ピリジンー 5- カルボニトリル(200mg )から 2-x チルー 3- (4- フェニルベンジル) -3 Hーイミダゾ [4, 5-b] ピリジンー 5- カルボニトリル(140mg )を淡褐色結晶として、2-x チルー 1- (4- フェニルベンジル) -1 Hーイミダゾ [4, 5-b] ピリジンー 5- カルボニトリル(113mg )を淡黄色アモルファスとして得た。

2-メチル-3-(4-フェニルベンジル)-3 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-カルボニトリル:  $^{1}$ H-NMR(CDC1 $_{3}$ ): 2.65(3H, s), 5.52(2H, s), 7.22-7.59(9H, m), 7.65(1H, d, J=8Hz), 8.05(1H, d, J=8Hz).

MASS(ESI) : m/z 325(M+1)

mp 225-226 °C

2-メチルー1-(4-フェニルベンジル)-1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-カルボニトリル:  $^{1}$ H-NMR(CDC1 $_{3}$ ) :2.72(3H, br s), 5.41(2H, s), 7.10(2H, d, J=8Hz), 7.32-7.68(9H, m).

MASS(ESI) : m/z 325(M+1)

製造例13-2

2-メチル-3-(4-フェニルベンジル)-3 H-イミダゾ [4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6})$ : 2.58(3H, s), 5.61(2H, s), 7.30(2H, d, J=8Hz), 7.35 (1H, d, J=8Hz), 7.40-7.49(2H, m), 7.59-7.68(4H, m), 8.00(1H, d, J=8Hz), 8.10(1H, d, J=8Hz).

MASS(ESI) : m/z 342(M-1)

mp >250 °C

### 製造例14-1

4-ブロモー2-クロロー1-メタンスルホニルオキシメチルベンゼン

4 ーブロモー 2 ークロロベンジルアルコール (3.56g)、無水トリエチルアミン (3ml)の無水ジクロロメタン (36ml)溶液に窒素気流,氷冷下メタンスルホニルクロライド (1.4ml)を滴下した。そのまま1時間攪拌後反応液を水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後,無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾液を濃縮し目的物(4.77g)を淡褐色固体として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$ : 3.03(3H, s), 5.29(2H, s), 7.37(1H, d, J=8Hz), 7.47(1H, dd, J=8, 1Hz), 7.60(1H, d, J=1Hz).

MASS(ESI) : m/z 298(M-1)

#### 製造例 1 4 - 2

3-(4-7) ロモー 2-9 ロロベンジル) -2- メチルー 3 H- イミダゾ [4,5-b] ピリジンー 5- カルボニトリルおよび 1-(4-7) ロモー 2- クロロベンジル) -2- メチルー 1 H- イミダゾ [4,5-b] ピリジンー 5- カルボニトリル

2-メチルイミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-カルボニトリル(200 mg)の N, N-ジメチルホルムアミド(2 ml)懸濁液に氷冷下水素化ナトリウム(70%鉱油中、55 mg) を加え、30分間攪拌する。この反応混合物に4-ブロモ-2-クロロベンジル メタンスルホナート(450 mg)を加え、室温で2時間攪拌する。反応液を水中に注ぎ、生成物を酢酸エチルで3回抽出する。有機層をまとめて水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を留去した後シリカゲルカラムクロマトグラフィー(30 propertion) により2種の異性体3-(4-プロモ-2-クロロベンジル)-2-メチル-3 H -イミダゾ [4, 5-b] ピリジン<math>-5-カルボニトリル(Rf 0.4, 233 mg)および1-(4-プロモ-2-クロロベンジル)-2-メチル-1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン<math>-5-カルボニトリル(Rf 0.1, 163 mg)を白色あるいは淡黄

色粉末として分離することができる。

 $3-(4-プロモー2-クロロベンジル) -2-メチルー3 H-イミダゾ [4,5-b] ピリジンー5ーカルボニトリル: <math>^1H-NMR(CDC1_3)$ : 2.58(3H, s), 5.5 2(2H, s), 6.55(1H, d, J=8Hz), 7.27(1H, dd, J=8 and 2Hz), 7.61(1H, d, J=2 Hz).

7.64(1H. d. J=8Hz), 8.06(1H. d. J=8Hz)

Mass(ESI) : m/e 359, 361  $(M-H)^-$ 

 $Mass(ESI) : m/e 359, 361 (M-H)^{-}$ 

製造例14-3

3-(4-ブロモー2-クロロベンジル)-2-メチルー3H-イミダゾ[4,

5-6] ピリジン-5-カルボン酸

3-(4-)プロモー2-クロロベンジル)-2-メチルー3 H-イミダゾ [4,5-b] ピリジンー5-カルボニトリル(226 mg)に6N塩酸(2.5 ml)を加え、1.5 時間加熱還流する。反応混合物を氷冷し、1N水酸化ナトリウム水溶液でp H5 に調整し、沈殿を濾取する。これを減圧乾燥し、目的物(226 mg)を白色粉末として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6})$  : 2.51(3H, s), 5.58(2H, s), 6.52(1H, d, J=8Hz), 7.43 (1H, dd, J=8 and 2Hz), 7.85(1H, d, J=2Hz), 8.00(1H, d, J=8Hz), 8.12(1H, d, J=8Hz)

Mass(ESI) : m/e 378, 380 (M-H)

製造例 1 5 - 1

5- ブロモー3- (2- ブロモー4- クロロベンジル)-2- メチルー3H- イミダゾ[4,5-b]ピリジンおよび5- ブロモー1- (2- ブロモー4- クロ

ロベンジル) -2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b] ピリジン-

製造例 14-2 と同様にして、5-プロモー2-メチルー1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン(2.12~g) より5-プロモー3-(2-プロモー4-クロロベンジル)-2-メチルー3 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン(2.30~g)と5-プロモー1-(2-プロモー4-クロロベンジル)-2-メチルー1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン(1.32~g)を白色粉末として得た。

5 ープロモー 3 ー  $(2 - プロモー 4 - クロロベンジル) - 2 - メチルー 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン: <math>^1$ H-NMR(CDC1 $_3$ ): 2.51(3H, s), 5.49(2H, s), 6.48 (1H, d, J=8Hz), 7.16(1H, dd, J=8 and 2Hz), 7.43(1H, d, J=8Hz), 7.65(1H, d, J=2Hz), 7.89(1H, d, J=8Hz)

Mass(ESI): m/e 414, 416, 418 (1:2:1, M+H)+

5 ープロモー 1-(2-プロモー 4-クロロベンジル)-2-メチルー 1 Hーイミダゾ [4,5-b] ピリジン:  $^1$ H-NMR(CDC1 $_3$ ): 2.62(3H, s), 5.34(2H, s), 6.37(1H, d, J=8Hz), 7.19(1H, dd, J=8 and 2Hz), 7.29(2H, s), 7.68(1H, d, J=2Hz)

Mass(ESI): m/e 414, 416, 418 (1:2:1, M+H)+

製造例15-2

製造例 8-4 と同様にして、5-プロモー3-(2-プロモー4-クロロベンジル) -2-メチルー3 H-イミダゾ [4,5-b] ピリジン(2.07~g)より目的物(268~mg)を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.59(3H, s), 5.04(2H, s), 6.51(1H, d. J=8Hz), 7.17(1H, dd, J=8 and 2Hz), 7.66(1H, d, J=8Hz), 7.68(1H, d, J=2Hz), 8.10(1H, d, J=8Hz)

 $Mass(ESI) : m/e 361, 363 (M+H)^+$ 

製造例15-3

3-(2-プロモー4-クロロベンジル)-2-メチルー<math>3 H-イミダゾ[4,5-b] ピリジンー5-カルボン酸

製造例 14-3 と同様にして、3-(2-7) ロモー4-9 ロロベンジル) -2 ーメチルー 3 Hーイミダゾ [4, 5-b] ピリジンー5- カルボニトリル(253 mg)より目的物(214 mg)を淡黄色粉末として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(DMS0-d_{6})$ : 2.54(3H, s), 5.56(2H, s), 6.55(1H, d, J=8Hz), 7.34(1 H, dd, J=8 and 2Hz), 7.90(1H, d, J=2Hz), 8.04(1H, d, J=8Hz), 8.18(1H, d, J=8Hz)

Mass(ESI) : m/e 378, 380 (M-H)

製造例16-1

2-メチルインドリジン-6-カルボン酸メチルエステル

6-メチルー3-ピリジンカルボン酸メチルエステル(9.83~g)とブロモアセトン(11.8~g)をアセトン(98~ml)中で混合し、20時間加熱還流する。溶媒を減圧下留去し、残渣をメタノール(98~ml)に溶解する。炭酸水素ナトリウム(16.4~g)を加え24時間加熱還流する。反応混合物を減圧下濃縮し、水を加え沈殿を濾取する。これをヘキサン-酢酸エチルで再結晶し、目的物(5.94g)を淡黄色固体として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$  : 2.31(3H, s), 3.89(3H, s), 6.29(1H, s), 7.06-7.29(3H, m), 8.63(1H, s)

 $Mass(ESI) : m/e 190(M+H)^+$ 

製造例16-2

3-(2,4-ジクロロベンゾイル)-2-メチルインドリジン-6-カルボン酸メチルエステル

無水塩化アルミニウム(3.18 g)のジクロロメタン(19 ml) 懸濁液に氷冷下 2,4 - ジクロロベンゾイルクロリド(2.93 g)を加え、10分間攪拌する。この溶液に2 - メチルインドリジン - 6 - カルボン酸メチルエステル(1.89 g)を加え、室温で4時間攪拌する。反応液を氷水中にゆっくり注ぎ、生成物を酢酸エチルで抽出

する。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を留去した後シリカゲルカラムクロマトグラフィー( ヘキサン/酢酸エチル=5/1) で精製し目的物(2.39~g)を淡黄色固体として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$ : 1.85(3H, s), 3.95(3H, s), 6.39(1H, s), 7.25(1H, s), 7.29(1H, d, J=8Hz), 7.37(1H, d, J=8Hz), 7.41-7.52(2H, m), 7.76(1H, d, J=8Hz)

Mass(ESI) : m/e 362(M-H)

製造例16-3

3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドリジン-6-カルボン酸メチルエステル

3-(2,4-9)クロロベンゾイル)-2-メチルインドリジン-6-カルボン酸メチルエステル(2.34 g)のテトラヒドロフラン(47 ml)溶液に氷冷下ボランージメチルスルフィド錯体(10.0 M. 6.5 ml)を滴下し室温で4時間攪拌する。この反応液に氷冷下1N塩酸(6.5 ml)を注意深く滴下し室温で30分間攪拌する。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し生成物を酢酸エチルで3回抽出する。有機層をまとめて飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を留去した後シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=5/1)で精製し目的物(490.4 mg)を淡黄色固体として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$  : 2.27(3H, s), 3.83(3H, s), 4.28(2H, s), 6.42(1H, d, J=8 Hz), 7.01(1H, dd, J=8 and 2Hz), 7.13(1H, d, J=8Hz), 7.24(1H, s), 7.30(1H, d, J=8Hz), 7.44(1H, d, J=2Hz), 8.29(1H, s)

 $Mass(ESI) : m/e 348(M+H)^+$ 

製造例16-4

3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドリジン-6-カルボン酸 製造例 <math>4-7 と同様にして、3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドリジン-6-カルボン酸メチルエステル(460mg) から目的物(487mg) を黄

# 色粉末として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(DMSO-d_{6})$ : 2.24(3H, s), 4.38(2H, s), 6.46(1H, s), 6.58(1H, d, J=8Hz), 7.03(1H, d, J=8Hz), 7.27(1H, dd, J=8 and 3Hz), 7.40(1H, d, J=8Hz), 7.67(1H, d, J=3Hz), 8.33(1H, s)

#### 製造例17-1

3-(2, 4-ジクロロベンジル) -2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

製造例 14-2 と同様にして、2-x チルー7-x チルー 3 Hーイミダゾ [4] , 5-b ] ピリジンー5- カルボン酸エチルエステル(300 mg )から目的物(21 0 mg )を得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$ : 1.36(3H, t, J=7Hz), 1.42(3H, t, J=7Hz), 2.73(3H, s), 2 .79(2H, q, J=7Hz), 4.45(2H, q, J=7Hz), 5.61(2H, s), 6.55(1H, d, J=8Hz), 7.07(1H, dd, J=8, 1Hz), 7.45(1H, d, J=1Hz), 7.95(1H, s).

Mass(ESI) : m/e 394(M+1)

mp: 143-144°C

#### 製造例17-2

3-(2, 4-ジクロロベンジル) -2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4-7 と同様にして、3-(2, 4-9) クロロベンジル) -2-x チル -7-x チル -3 H -4 ミダゾ [4, 5-b] ピリジン -5- カルボン酸エチルエステル(200mg)から目的物(181mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.40(3H, t, J=7Hz), 2.76(3H, s), 2.87(2H, q, J=7Hz), 5 .53(2H, s), 6.49(1H, d, J=8Hz), 7.11(1H, br d, J=8Hz), 7.49(1H, br s), 8 .05(1H, s).

Mass(ESI) : m/e 362(M-1)

mp : 214-216°C

製造例18-1

2-xチルー7-yチルー3-(4-7)ェニルベンジル)-3H-7ミダゾ [4, 5-b] ピリジンー5-カルボン酸エチルエステル

製造例 14-2 と同様にして、2-x チルー7-x チルー 3 Hーイミダゾ [4] , 5-b ] ピリジンー5- カルボン酸エチルエステル(292mg )から目的物(29 4mg )を得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$ : 1.36(3H, t, J=7Hz), 1.45(3H, t, J=7Hz), 2.73(3H, s), 2 .78(2H, q, J=7Hz), 4.48(2H, q, J=7Hz), 5.61(2H, s), 7.19-7.29(2H, m), 7.30-7.45(3H, m), 7.49-7.57(4H, m), 7.95(1H, s).

Mass(ESI) : m/e 400(M+1)

mp : 153-154℃

製造例18-2

2-xチルー7-xチルー3-(4-7)ェニルベンジル)-3H-1 (4 ) -3H-1 (7 ) -3H-1 (9 ) -3H-1 (1 ) -3H-1

製造例 4-7 と同様にして、2-x チル-7-x チル-3-(4-7) エニルベンジル)-3 H-7 ドグ [4,5-b] ピリジン-5- カルボン酸エチルエステル(287mg)から目的物(249mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 1.28(3H, t, J=7Hz), 2.63(3H, s), 2.90(2H, q, J=7Hz), 5.61(2H, s), 7.24(2H, d, J=8Hz), 7.30-7.48(3H, m), 7.59-7.68(4H, m), 7.78(1H, s).

Mass(ESI) : m/e 370(M-1)

mp 171-174°C

製造例19-1

3-(4-ブロモ-2-クロロベンゾイル)-2-メチルベンゾ [b] チオフェ ン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例1-1と同様にして、2-メチルベンゾ[b] チオフェン-5-カルボン酸メチルエステル(191mg) から目的物(297mg) を淡緑色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.43(3H, s), 3.92(3H, s), 7.38(1H, d, J=8Hz), 7.56(1H,

d, J=8Hz), 7.65(1H, s), 7.80(1H, d, J=8Hz), 8.00(1H, d. J=8Hz), 8.49(1H, s)

# 製造例19-2

3-(4-)ブロモー2-クロロベンジル)-2-メチルベンゾ[b]チオフェン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例 1-2 と同様にして、3-(4-) ロモー2- クロロベンゾイル) -2 ーメチルベンゾ [b] チオフェンー5- カルボン酸メチルエステル(280mg) から目的物(271mg) を白色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$ : 2.47(3H, s), 3.90(3H, s), 4.20(2H, s), 6.55(1H, d. J=8 Hz), 7.14(1H, dd, J=2, 8Hz), 7.58(1H, d, J=3Hz), 7.83(1H, d, J=8Hz), 7.9 3(1H, d, J=8Hz), 8.13(1H, s)

# 製造例19-3

3-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2-メチルベンゾ [b] チオフェン-5-カルボン酸

製造例 4-7 と同様にして、3-(4-7) ロモー 2-7 ロロベンジル) -2-4 メチルベンゾ [b] チオフェンー 5-3 カルボン酸メチルエステル(255mg) から目的物(237mg) を白色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6})$  : 2.52(3H, s), 4.22(2H, s), 6.72(1H, d, J=8Hz), 7.39(1 H, dd, J=2, 8Hz), 7.77(1H, s), 7.82(1H, d, J=8Hz), 8.01(1H, s), 8.03(1H, d, J=8Hz)

#### 製造例 2 0 - 1

3-(2,4-ジクロロ-5-フルオロベンゾイル)-2-メチルベンゾ [b] チオフェン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例 16-2 と同様にして、2-メチルベンゾ [b] チオフェン-5-カルボン酸メチルエステル(200mg) から目的物(341mg) を淡緑色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDC1}_{3})$ : 2.47(3H, s), 3.92(3H, s), 7.32(1H, d, J=8Hz), 7.56(1H, d, J=4Hz), 7.82(1H, d, J=8Hz), 8.03(1H, d, J=8Hz), 8.51(1H, s)

#### 製造例20-2

3-(2, 4-ジクロロ-5-フルオロベンジル)-2-メチルベンゾ [b] チオフェン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例1-2と同様にして、3-(2,4-9)クロロー5-7ルオロベンゾイル)-2-3メチルベンゾ [b] チオフェン-5-7カルボン酸メチルエステル(318 mg) から目的物(307mg) を白色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$  : 2.48(3H, s), 3.91(3H, s), 4.19(2H, s), 6.43(1H, d, J=8 Hz), 7.50(1H, dd, J=2, 7Hz), 7.84(1H, d, J=8Hz), 7.96(1H, dd, J=2, 8Hz), 8.10(1H, s)

#### 製造例20-3

3-(2,4-ジクロロ-5-フルオロベンジル)-2-メチルベンゾ [b] チオフェン-<math>5-カルボン酸

製造例 4-7 と同様にして、 3-(2,4-9) クロロー 5-7 ルオロベンジル 1-2-3 チルベンゾ 1-2-3 チオフェンー 1-3 カルボン酸メチルエステル(290mg 1-3 から目的物(241mg) を白色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6})$  : 2.52(3H, s), 4.27(2H, s), 6.78(1H, d, J=9Hz), 7.84(1 H, d, J=8Hz), 7.89(1H, d, J=7Hz), 8.03(1H, d, J=7Hz), 8.04(1H, s)

#### 製造例21-1

3-((3-)000ペンゾ [b] チオフェン-2-7ル)カルボニル)-2-メチルベンゾ [b] チオフェン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例 16-2 と同様にして、2-メチルベンゾ [b] チオフェン-5-カルボン酸メチルエステル(200mg) から目的物(389mg) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.56(3H, s), 3.87(3H, s), 7.48-7.63(2H, m), 7.82-8.05(4H, m), 8.37(1H, s)

#### 製造例 2 1 - 2

3-((3-)000ペンゾ [b] チオフェン-2-7ル)ヒドロキシメチル)-2-メチルベンゾ [b] チオフェン-5-カルボン酸メチルエステル

後記する製造例 35-5 と同様にして、3-((3-)2222) [b] チオフェン-2-4ル)カルボニル)-2-4チルベンゾ [b] チオフェン-5-カルボン酸メチルエステル(380mg) から目的物(297mg) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.70(3H, s), 3.91(3H, s), 6.72(1H, s), 7.32-7.43(2H, m), 7.72-7.77(3H, m), 7.90(1H, d, J=8Hz), 8.84(1H, s)

# 製造例 2 1 - 3

3-((3-クロロベンゾ [b] チオフェン-2-イル) メチル) -2-メチルベンゾ [b] チオフェン-5-カルボン酸メチルエステル

後記する製造例 35-6 と同様にして、3-((3-2) ロロベンゾ [b] チオフェン-2-イル)ヒドロキシメチル) -2- メチルベンゾ [b] チオフェン-5-カルボン酸メチルエステル(280mg) から目的物(266mg) を白色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$  : 2. 61(3H, s), 3. 92(3H, s), 2. 47(2H, s), 7. 30(1H, d, J=8 Hz), 7. 41(1H, t, J=8Hz), 7. 60(1H, d, J=7Hz), 7. 78-7. 82(2H, m), 7. 94(1H, dd, J=2, 8Hz), 8. 41(1H, s)

### 製造例 2 1 - 4

3-((3-クロロベンゾ [b] チオフェン-2-イル) メチル) -2-メチルベンゾ [b] チオフェン-5-カルボン酸

製造例 4-7 と同様にして、3-((3-2) ロロベンゾ [b] チオフェンー 2-4 イル) メチル) -2-4 チルベンゾ [b] チオフェンー 5-2 ルボン酸メチルエステル(250mg) から目的物(243mg) を白色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6})$  : 2.64(3H, s), 4.57(2H, s), 7.39(1H, t, J=8Hz), 7.49(1 H, t, J=8Hz), 7.76(1H, d, J=7Hz), 7.84(1H, d, J=7Hz), 7.87(1H, d, J=7Hz), 8.02(1H, d, J=8Hz), 8.30(1H, s)

# 製造例 2 2 - 1

3- (1 - ブロモナフタレン-2-イル) カルボニル-2-メチルベンゾ [b] チオフェン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例 16-2 と同様にして、2-メチルベンゾ [b] チオフェン-5-カルボン酸メチルエステル(200mg) から目的物(358mg) を淡緑色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$ : 2.30(3H, s), 3.83(3H, s), 7.48(1H, d, J=8Hz), 7.62-7.7 2(2H, m), 7.80(1H, d, J=8Hz), 7.90-8.03(3H, m), 8.38(1H, d, J=8Hz), 8.73 (1H, s)

# 製造例 2 2 - 2

3-(1-プロモナフタレン-2-イル) メチルー2-メチルベンゾ [b] チオフェンー5-カルボン酸メチルエステル

製造例 1-2 と同様にして、3-(1-) ロモナフトー2- イル) -2- メチルベンゾ [b] チオフェンー5- カルボン酸メチルエステル(342mg) から目的物 (331mg) を白色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$  : 2.49(3H, s), 3.85(3H, s), 4.52(2H, s), 6.84(1H, d, J=8 Hz), 7.48(1H, t, J=8Hz), 7.55-7.63(2H, m), 7.74(1H, d, J=8Hz), 7.83(1H, d, J=8Hz), 7.93(1H, d, J=8Hz), 8.23(1H, s), 8.39(1H, d, J=8Hz)

# 製造例 2 2 - 3

3-(1-プロモナフタレン-2-イル) メチルー2-メチルベンゾ [b] チオフェンー5-カルボン酸

製造例 4-7 と同様にして、3-(1-7) ロモナフタレンー 2-7 ルング [b] チオフェンー 5-7 カルボン酸メチルエステル(315 mg) から目的物(284 mg) を白色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6})$  : 2.57(3H, s), 4.53(2H, s), 6.94(1H, d, J=8Hz), 7.57(1 H, t, J=7Hz), 7.70(1H, t, J=7Hz), 7.78(1H, d, J=8Hz), 7.83(1H, d, J=8Hz), 7.90(1H, d, J=8Hz), 8.03(1H, d, J=8Hz), 8.08(1H, s), 8.30(1H, d, J=8Hz))

### 製造例 2 3 - 1

4, 5-ジブロモ-2-メチル-1-(2-(トリメチルシリル) エトキシメチル) イミダゾール

WO 99/00372

4,5-ジブロモー2ーメチルイミダゾール(4.91g)をN,N-ジメチルボルムアミド(50ml)に溶解し、60%水素化ナトリウム(901mg)を氷冷下で徐々に加えた。室温で1時間撹拌した後、2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド(3.75g)を氷冷下で徐々に滴下し、室温で終夜撹拌した。溶媒を減圧下で留去した後、残渣に酢酸エチルを添加し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、続いて食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3/1)で精製し、目的物(7.6g)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 0.00(9H, s), 0.92(2H, t, J=8Hz), 2.47(3H, s), 3.55(2H, t, J=8Hz), 5.24(2H, s)

## 製造例 2 3 - 2

4 - ブロモ-2 - メチル-1 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシメチル) イミダゾール-5 - カルボキサアルデヒド

4, 5-9ブロモー2-メチルー1-(2-(トリメチルシリル) エトキシメチル) イミダゾール(29.2g) をテトラヒドロフラン(250m1) に溶解し、1.63 N n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液(58.1m1)を-55  $\mathbb{C}$ から-60  $\mathbb{C}$   $\mathbb{C}$ 

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$ : 0.00(9H, s), 0.91(2H, t, J=8Hz), 2.52(3H, s), 3.58(2H, t, J=8Hz), 5.70(2H, s), 9.71(1H, s)

## 製造例 2 3 - 3

2-メチル-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシメチル)-1 H-チエノ [2, 3-d] イミダゾール-5-カルボン酸エチルエステル

2. 68Mナトリウムエチラートをエタノール(50ml)に溶解し、チオグリコール酸エチルのエタノール溶液(25ml)を添加した。これに4ーブロモー2ーメチルー1ー(2ー(トリメチルシリル)エトキシメチル)イミダゾールー5ーカルボキサアルデヒド(3.16g)のエタノール溶液(150ml)を添加し、80℃で2時間撹拌した。溶媒を減圧下で留去し、水を添加し、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=9/1)で精製した。精製物にヘキサンを添加して結晶を濾取し、目的物(765mg)を淡褐色結晶として得た。

 1H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 0.00(9H, s), 0.94(2H, t, 8Hz), 1.43(3H, t, 8Hz), 2.15(3H, s), 3.56(2H, t, 8Hz), 4.40(2H, q, 8Hz), 5.42(2H, s), 7.64(1H, s)

 製造例23-4

2-メチルチエノ[2,3-d]イミダゾール-5-カルボン酸エチルエステル2-メチル-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシメチル)-1H-チエノ[2,3-d]イミダゾール-5-カルボン酸エチルエステル(745mg)をエタノール(10ml)に溶解し、6N塩酸(10ml)を添加して、1時間加熱還流した。氷冷下で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を弱アルカリ性になるまで添加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、続いて食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去し、目的物(370mg)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.39(3H, t, 7Hz), 2.56(3H, s), 4.36(2H, q, 7Hz), 7.62(1H, s)

#### 製造例23-5

1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-1H-チエノ [2, 3-d] イミダゾール-5-カルボン酸エチルエステルおよび3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル<math>-3H-チェノ [2, 3-d] イミダゾール-5-カルボン酸エチルエステル

製造例 14-2 と同様にして、2-メチルチエノ [2, 3] イミダゾール-5 -カルボン酸エチルエステル(350mg) から、1-(2, 4-ジクロロベンジル) -2-メチル-1 H-チエノ [2, 3-d] イミダゾール-5-カルボン酸エチルエステル(340mg) と3-(2, 4-ジクロロベンジル) -2-メチル-3 H-チエノ [2, 3-d] イミダゾール-5-カルボン酸エチルエステル(168mg) を双方とも白色結晶として得た。それぞれの構造はNOE で決定した。

1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-1H-チエノ [2, 3-d] イミダゾール-5-カルボン酸エチルエステル:  ${}^{1}$ H-NMR(CDCl $_{3}$ ): 1.36(3H, t, 7Hz), 2.54(3H, s), 4.32(2H, q, 8Hz), 5.29(2H, s), 6.62(1H, d, 8Hz), 7.17(1H, dd, 2, 8Hz), 7.38(1H, s), 7.47(1H, d, 2Hz)

3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-3H-チエノ [2, 3-d] イミダゾール-5-カルボン酸エチルエステル:  $^1$ H-NMR(CDC1 $_3$ ): 1.36(3H, t, 8Hz), 2.60(3H, s), 4.32(2H, q, 8Hz), 5.23(2H, s), 6.97(1H, d, 8Hz), 7.29(1H, dd, 2, 8Hz), 7.47(1H, d, 2Hz), 7.80(1H, d, 2Hz)

### 製造例23-6

1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-1H-チエノ [2, 3-d] イミダゾール-5-カルボン酸

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 2.48(3H, s), 5.48(2H, s), 6.97(1H, d, 8Hz), 7.44(1H, dd, 2, 8Hz), 7.50(1H, s), 7.73(1H, d, 2Hz)

### 製造例 2 3 - 7

3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-3H-チエノ [2, 3-d] イミダゾール-5-カルボン酸

製造例 4-7 と同様にして、3-(2, 4-9) クロロベンジル) -2-9 チル -3 H - チエノ [2, 3-d] イミダゾール-5- カルボン酸エチルエステル(1

30mg) から目的物(112mg) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 2.57(3H, s), 5.40(2H, s), 7.50(1H, d, 8Hz), 7.56(1H, dd, 2, 8Hz), 7.65(1H, s), 7.77(1H, d, 2Hz)

製造例 2 4-1

6-アミノ-5-ニトロニコチン酸エチルエステル

製造例 4-5 と同様にして、6-アミノ-5-ニトロニコチン酸(18.2g)から目的物(9.2g)を黄色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$ : 1.41(3H, t, J=7Hz), 4.40(2H, q, J=7Hz), 8.95(1H, d, J=2Hz), 9.01(1H, s).

MASS(ESI) : m/z 210(M-1)

製造例 2 4 - 2

5. 6-ジアミノニコチン酸エチルエステル

6-アミノ-5-ニトロー5-ニコチン酸エチルエステル(500mg)、塩化アンモニウム(50mg)の水(0.5ml)、エタノール(4.5ml)懸濁液に50℃で還元鉄(496mg)を加えその後加熱還流した。3時間後さらに還元鉄を200mg添加し3時間加熱還流した。反応液を冷却しセライト濾過し、クロロホルムで洗浄した。濾液を水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した。濃縮し残渣をイソプロピルエーテルで結晶化して目的物(307mg)を赤褐色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$  : 1.38(3H, t. J=7Hz). 3.30(2H, br s), 4.32(2H, q, J=7Hz) . 4.70(2H, br s), 7.49(1H, d, J=1Hz), 8.37(1H, d, J=1Hz).

MASS(ESI) : m/z 182(M+1)

製造例 2 4 - 3

6-アミノ-5-(1-アザ-2-(2, 4-ジクロロフェニル) ビニル) ニコチン酸エチルエステル

5, 6-ジアミノニコチン酸エチルエステル(3.17g)、ベンズアルデヒド(4g)、モレキュラーシーブス <math>4 Å(15g)のテトラヒドロフラン(60ml)混合物を

2 日間加熱還流した。反応液を濾過し残渣を濃縮し酢酸エチルより結晶化して目的物(2.89g)を黄色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDC1}_{3})$ : 1.38(3H, t, J=7Hz), 3.30(2H, br s), 4.32(2H, q, J=7Hz), 4.70(2H, br s), 7.49(1H, d, J=1Hz), 8.37(1H, d, J=1Hz).

MASS(ESI) : m/z 182(M+1)

製造例 2 4 - 4

6-アミノー5-(2, 4-ジクロロベンジルアミノ) ニコチン酸エチルエステル

6-アミノー5-(1-アザー2-(2, 4-ジクロロフェニル)ビニル)ニコチン酸エチルエステル(2.88g)のエタノール(30ml)懸濁液に,室温下水素化ホウ素ナトリウム(644mg)を加えて攪拌した。3時間後,反応液に水を加えCHC1。で抽出した。有機層を水洗し無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した。濃縮し残渣を酢酸エチルで結晶化して目的物(1.68g)を黄色結晶として得た。母液を濃縮しイソプロピルエーテルで結晶化してさらに目的物(594mg)を黄色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$ : 1.37(3H, t, J=7Hz), 3.49(1H, br t, J=6Hz), 4.32(2H, q, J=7Hz), 4.40(2H, d, J=6Hz), 4.69(2H, br s), 7.22(1H, d, J=8Hz), 7.31(1H, d, J=8Hz), 7.39(1H, br s), 7.45(1H, d, J=1Hz), 8.35(1H, d, J=1Hz).

MASS(ESI) : m/z 340(M+1)

#### 製造例 2 4 - 5

6-アミノ-5-(2, 4-ジクロロベンジルアミノ) ニコチン酸エチルエステル(300mg)、酢酸(132mg)のポリリン酸(6g) 懸濁液を100℃に加熱した。2時間後反応液を冷却し氷(5g)を加えた。飽和重曹水で中和し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した。濃縮し残渣をイソプロピルエーテルで結晶化して目的物(288mg)を淡褐色結

晶として得た。

 $^{1}$ H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.40(3H, t, J=7Hz), 2.64(3H, s), 4.41(2H, q, J=7Hz), 5 .41(2H, s), 6.39(1H, d, J=8Hz), 7.11(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.50(1H, s), 8.12 (1H, br s), 9.20(1H, d, J=2Hz).

MASS(ESI) : m/z 364(M+1)

製造例 2 4 - 6

製造例 4-7 と同様にして、1-(2, 4-9) クロロベンジル) -2-4 チル -1 H -4 ミダゾ [4, 5-b] ピリジン-6- カルボン酸エチルエステル(33 7mg)から目的物(309mg)を淡褐色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(DMSO-d_{6})$  : 2.57(3H, s), 5.68(2H, s), 6.68(1H, d, J=8Hz), 7.34(1 H, dd, J=8, 2Hz), 7.74(1H, d, J=2Hz), 8.35(1H, d, J=2Hz), 8.91(1H, s).

MASS(ESI) : m/z 334(M-1)

製造例 2 5 - 1

エチルー2-クロロー3-ピリジルカルバメート

3-アミノー2-クロロピリジン(10g)の1N水酸化ナトリウム水溶液(156m l)および1,4-ジオキサン(100ml)混合溶液に氷冷下10~20℃でクロロ炭酸エチル(9ml)を滴下した。10分後室温で攪拌した。2時間後さらにクロロ炭酸エチル(4ml)を添加した。4時間、5時間、6時間後それぞれクロロ炭酸エチル(4ml)および水酸化ナトリウム水溶液(40ml)を添加した。一晩放置後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾液を濃縮し残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(シリカゲル400ml)に付しヘキサン一酢酸エチル=5-1で溶出し目的物(14.8g)を無色固体として得た。

 $^{1}H-NMR(CDC1_{3})$ : 1.34(3H, t, J=7Hz), 4.28(2H, q, J=7Hz), 7.11(1H, br s), 7.25(1H, dd, J=8, 5Hz), 8.08(1H, d, J=5Hz), 8.50(1H, d, J=8Hz).

MASS(ESI) : m/z 199(M-1)

製造例 2 5 - 2

エチルー2-(1-プロピン-1-イル)-3-ピリジルカルバメート

塩化リチウム (7g) の 1 、 4-iジオキサン (135ml) 「懸濁液にエチルー 2-iロロー 3-iピリジルカルバメート (13.5g) 、トリブチル (1-i)ロピンー 1-iイル (1-i)スズ (22g) 、テトラキス (12i) 、テトラキス (12i) の (1.56g) を加え加熱還流した。 1時間 30分後反応液を冷却し、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾液を濃縮し残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (2i) がい (2i) がい (2i) に付し (2i) で溶出し、目的物 (2i) の (2i) を淡黄色固体として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$ : 1.36(3H. t. J=7Hz), 2.19(3H. s), 4.25(2H. q. J=7Hz), 7.20(1H. dd. J=8.5Hz), 7.33(1H. br s), 8.20(1H. d. J=5Hz), 8.45(1H. br d. J=8Hz).

MASS(ESI) : m/z 205(M+1)

mp 90 −91°C

製造例 2 5 - 3

2-メチルピロロ[3, 2-b] ピリジン

エチルー2-(1-プロピン-1-イル)-3-ピリジルカルバメート(10.9g)のエタノール溶液に21%ナトリウムエチラートエタノール溶液(50ml)を加え加熱還流した。1時間30分後反応液を冷却し水を加えジクロロメタンで3回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した。濃縮し残渣を酢酸エチルで結晶化して目的物(6.5g)を淡褐色結晶として得た。

 $^{1}H-NMR(CDC1_{3})$ : 2.41(3H, s), 6.23(1H, s), 6.97(1H, dd, J=8, 5Hz), 7.60 (1H, d, J=8Hz), 8.19(1H, br d, J=5Hz).

MASS(ESI) : m/z 133(M+1)

mp 193-195℃

製造例 2 5 - 4

3- (2, 4-ジクロロベンゾイル) -2-メチルピロロ[3, 2-b] ピリジン

製造例 16-2 と同様にして、2-メチルピロロ [3, 2-b] ピリジン (50) 0mg ) から目的物 (1.23g) を無色固体として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6})$  : 2.75(3H, s), 7.07(1H, dd, J=8, 5Hz), 7.38(1H, d, J=8 Hz), 7.48(1H, d, J=8Hz), 7.65(1H, s), 7.74(1H, d, J=8Hz), 8.14(1H, d, J=5Hz).

MASS(ESI) : m/z 303(M-1)

製造例 2 5 - 5

3-((2, 4-ジクロロフェニル) ヒドロキシメチル) <math>-2-メチルピロロ [ 3, 2-b] ピリジン

後記する製造例 35-5 と同様にして、3-(2, 4-9) クロロベンゾイル) -2-3 チルピロロ [3, 2-b] ピリジン(1.11g )から目的物(850mg )を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 2.28(3H, s), 5.69(1H, d, J=5Hz), 6.30(1H, d, J=5Hz), 6.98(1H, dd, J=8, 5Hz), 7.41-7.48(2H, m), 7.58(1H, d, J=8Hz), 8.05(1H, d, J=8Hz), 8.20(1H, d, J=5Hz).

MASS(ESI) : m/z 307(M+1)

mp 195-197°C

製造例 2 5 - 6

3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルピロロ [3,2-b] ピリジン 後記する製造例 <math>35-6 と同様にして、3-((2,4-ジクロロフェニル) ヒドロキシメチル) -2-メチルピロロ [3,2-b] ピリジン (840mg) から目的物 (580mg) を無色固体として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6})$  : 2.39(3H. s), 4.18(2H. s), 6.98(1H. dd, J=8, 5Hz), 7. 21-7.33(2H. m), 7.62(1H. d. J=2Hz), 8.06(1H. br d. J=8Hz), 8.38(1H. d. J

=5Hz).

MASS(ESI) : m/z 291(M+1)

mp 228-229°C

製造例 2 5 - 7

3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルピロロ <math>[3,2-b] ピリジン -1- カルボン酸エチルエステル

製造例 14-2 と同様にして、3-(2,4-9) クロロベンジル) -2-3 ルピロロ [3,2-b] ピリジン(528mg)から目的物(405mg)を無色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDC1}_{3})$ : 1.50(3H, t, J=7Hz), 2.58(3H, s), 4.21(2H, s), 4.52(2H, q, J=7Hz), 6.96(1H, d, J=8Hz), 7.02(1H, dd, J=8, 1Hz), 7.19(1H, dd, J=8, 5Hz), 7.39(1H, d, J=1Hz), 8.32(1H, d, J=8Hz), 8.49(1H, d, J=5Hz).

MASS(ESI) : m/z 363(M+1)

mp 92-93℃

製造例 2 5 - 8

3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルピロロ<math>[3, 2-b]ピリジン-1-カルボン酸エチルエステルN-オキシド

3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルピロロ[3,2-b]ピリジン-1-カルボン酸エチルエステル(400mg)のクロロホルム(6ml)溶液に、室温下で<math>m-クロロ過安息香酸(462mg)を加え、一晩攪拌した。反応液をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(シリカゲル、40ml)に付し、酢酸エチルで溶出後酢酸エチルーメタノール=10-1で溶出後エーテルから結晶化し、目的物(417mg)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.50(3H, t, J=7Hz), 2.51(3H, s), 4.53(2H, q, J=7Hz), 4 .61(2H, s), 6.96(1H, d, J=8Hz), 7.01-7.11(2H, m), 7.39(1H, s), 8.00-8.09 (2H, m).

MASS(ESI) : m/z 379(M+1)

mp 126-127°C

製造例 25-9

3-(2, 4-ジクロロベンジル)-5-シアノ-2-メチルピロロ[3, 2-b] ピリジン-1-カルボン酸エチルエステル

3-(2,4-i)クロロベンジル)-2-xチルピロロ [3,2-b] ピリジン-1-カルボン酸エチルエステル N-オキシド(414mg)の無水トリエチルアミン(4ml) 懸濁液に窒素気流、室温下、トリメチルシリルシアニド(704mg) を加え一夜加熱還流した。反応液を冷却し飽和重曹水を加えた。酢酸エチルで抽出し、水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後濾液を濃縮し残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(シリカゲル、80ml)に付しヘキサン-酢酸エチル=5-1 で溶出後、イソプロピルエーテルから結晶化し、目的物(204mg)を無色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$ : 1.51(3H, t. J=7Hz), 2.62(3H, s), 4.21(2H, s), 4.55(2H, q, J=7Hz), 7.05-7.15(2H, m), 7.58(1H, d. J=8Hz), 8.31(1H, d. J=8Hz).

MASS(ESI) : m/z 388(M+1)

mp 112-113°C

製造例 2 5 - 1 0

3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルピロロ <math>[3, 2-b] ピリジン-5-カルボン酸

3-(2,4-i)/2ロロベンジル)-5-iアノー2-iメチルピロロ[3,2-b] ピリジン-1-iカルボン酸エチルエステル(180mg)の酢酸(1ml)および濃塩酸(1ml)溶液を加熱還流した。一晩反応後、濃塩酸(1ml)加え10時間加熱還流した。反応液を冷却し30% 水酸化ナトリウム水溶液でph7として2時間攪拌後結晶を濾取し、目的物(135mg)を黄色結晶として得た。

 $^{1}H-NMR(DMSO-d_{6})$  : 2.37(3H. s), 4.19(2H. s), 7.05(1H. d, J=8Hz), 7.23(1 H. dd, J=8, 1Hz), 7.60(1H. d, J=1Hz), 7.85(2H. s).

MASS(ESI) : m/z 333(M-1)

mp 235-236°C

製造例 2 6 - 1

5-プロモー3-(4-クロロー2-メトキシベンジル)-2-メチルー3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンおよび5-プロモー1-(4-クロロー2-メトキシベンジル)-2-メチルー1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

MASS(ESI) : m/z 368(M+1)

mp 149−150 °C

5 ープロモー1 ー (4-2)ロロー2 ーメトキシベンジル) -2ーメチルー1 Hーイミダゾ [4,5-b] ピリジン:  $^{1}$ H-NMR(CDC1 $_{3}$ ): 2.67(3H, s), 3.81(3H, s), 5.25(2H, s), 6.68(1H, d, J=8Hz), 6.84-6.91(2H, m), 7.26(1H, d, J=8Hz), 7.38(1H, d, J=8Hz).

MASS(ESI) : m/z 368(M+1)

製造例 2 6 - 2

3-(4-)000-2-メトキシベンジル) -2-メチルー3 H-イミダゾ [4 , 5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

オートクレーブ中に5ープロモー3ー(4ークロロー2ーメトキシベンジル) - 2ーメチルー3 Hーイミダゾ [4, 5-b] ピリジン(200mg)の無水メタノ

ール(1.8ml )および無水N,N -ジメチルホルムアミド(2ml )溶液に無水トリエチルアミン(129mg )、酢酸パラジウム(35mg)、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン(72mg)を加えた。一酸化炭素で4回置換した後,1 0 気圧、85 ℃で攪拌した。1 8 時間後,反応液を冷却し水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水で3回、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(シリカゲル、4 0 ml)に付しジクロロメタン-メタノール=5 0 - 1 で溶出後、エタノールで結晶化し、目的物(148mg )を淡黄色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$  : 2.70(3H, s), 3.86(3H, s), 4.00(3H, s), 5.53(2H, s), 6.81-6.90(2H, m), 6.98(1H, br d, J=8Hz), 8.10(1H, d, J=8Hz), 8.17(1H, d, J=8Hz).

MASS(ESI) : m/z 346(M+1), mp 166-168 °C

製造例 2 6 - 3

3-(4-2) -(4-2)

製造例 4-7 と同様にして、3-(4-2) ロロー 2-3 トキシベンジル) -2 - 3 - 4

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6})$  : 2.52(3H, s), 3.90(3H, s), 5.44(2H, s), 6.62(1H, d, J=8Hz), 6.89(1H, dd, J=8, 1Hz), 7.15(1H, d, J=1Hz), 7.98(1H, d, J=8Hz), 8.09(1H, d, J=8Hz).

MASS(ESI) : m/z 330(M-1)

mp 243−246 °C

製造例 2 7 - 1

5- ブロモー3- (4- クロロー2- メチルベンジル)-2- メチルー3 H- イミダゾ[4,5-b] ピリジンおよび5- ブロモー1- (4- クロロー2- メチルベンジル)-2- メチルー1 H- イミダゾ[4,5-b] ピリジン

製造例 14-2 と同様にして、5-プロモー2-メチルー1 Hーイミダゾ [4, 5-b] ピリジン(305mg)から5-プロモー3-(4-クロロー2-メチルベンジル)-2-メチルー3 Hーイミダゾ [4, 5-b] ピリジンおよび5-プロモー1-(4-クロロー2-メチルベンジル)-2-メチルー1 Hーイミダゾ [4, 5-b] ピリジンの混合物(399mg)を淡褐色固体として得た。異性体は分離せずに次の反応に用いた。

## 製造例 2 7 - 2

3-(4-2) -(4-2)

製造例 26-2 と同様にして、5-プロモー3-(4-クロロー2-メチルベンジル)-2-メチルー3 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジンおよび5-プロモー1-(4-クロロー2-メチルベンジル)-2-メチルー1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジンの混合物(390mg )から3-(4-クロロー2-メチルベンジル)-2-メチルー3 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(148mg )を無色結晶として、1-(4-クロロー2-メチルベンジル)-2-メチルー1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(87mg)を褐色粉末として得た。

3-(4-2)00-2-メチルベンジル)-2-メチル-3 H-イミダゾ [4,5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル:  $^{1}$ H-NMR(CDC1 $_{3}$ ): 2.41(3 H. s), 2.56(3H. s), 4.00(3H. s), 5.53(2H. s), 6.44(1H. d. J=8Hz), 7.03(1 H. br d. J=8Hz), 7.22(1H. br s), 8.12(1H. d. J=8Hz), 8.19(1H. d. J=8Hz). MASS(ESI): m/z 330(M+1), mp 175-176 °C

1-(4-2000-2-3) 1 -(4-2000-2-3) 1 -(4-2000-2-3) 2 -(4-2000-2-3) 1 -(4-2000-2-3) 2 -(4-2000-2-3) 2 -(4-2000-2-3) 2 -(4-2000-2-3) 3 -(4-2000-2-3) 3 -(4-2000-2-3) 3 -(4-2000-2-3) 4 -(4-2000-2-3) 3 -(4-2000-2-3) 4 -(4-2000-2-3) 3 -(4-2000-2-3) 6 -(4-2000-2-3) 6 -(4-2000-2-3) 7 -(4-2000-2-3) 9 -(4-2000-2-3) 9 -(4-2000-2-3) 1 -(4-20000-2-3) 1 -(4-20000-2-3) 1 -(4-20000-2-3) 1 -(4-20000-2-3) 1 -(4-20000-2-3) 1 -(

H, br d, J=8Hz), 7.26(1H, br s), 7.48(1H, d, J=8Hz), 8.06(1H, d, J=8Hz). MASS(ESI) : m/z 330(M+1)

## 製造例 2 7 - 3

製造例 4-7 と同様にして、3-(4-2) ロロー 2-3 チルベンジル) -2-3 メチルー 3 Hーイミダゾ [4,5-b] ピリジンー 5-3 ルボン酸メチルエステル (163mg) から目的物 (144mg) を無色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6})$  : 2.52(3H, s), 2.45(3H, s), 2.49(3H, s), 5.51(2H, s), 6.31(1H, d, J=8Hz), 7.10(1H, br d, J=8Hz), 7.37(1H, br s), 8.00(1H, d, J=8Hz), 8.11(1H, d, J=8Hz).

MASS(ESI) : m/z 314(M-1)

mp 219−212 °C

## 製造例 2 8 - 1

5- プロモー3- (2- クロロー4- フェニルベンジル) -2- メチルー3 H- イミダゾ [4 , 5-b] ピリジンおよび5- プロモー1- (2- クロロー4- フェニルベンジル) -2- メチルー1 H- イミダゾ [4 , 5-b] ピリジン

製造例 14-2 と同様にして、5-プロモー2-メチルー1 H-イミダゾ [4], 5-b] ピリジン(800mg)から5-プロモー3-(2-クロロー4-フェニルベンジル)-2-メチルー3 H-イミダゾ [4], 5-b] ピリジン(883mg)を無色結晶として、5-プロモー1-(2-クロロー4-フェニルベンジル)-2-メチルー1 H-イミダゾ [4], 5-b] ピリジン(681mg)を淡黄色結晶として得た。

5 ープロモー 3 ー (2 ークロロー 4 ーフェニルベンジル) ー 2 ーメチルー 3 H ー イミダゾ [4, 5 ー b] ピリジン:  $^{1}$ H-NMR(CDCl $_{3}$ ): 2.52(3H, s), 5.59(2H, s), 6.64(1H, br d, J=8Hz), 7.30-7.47(5H, m), 7.49-7.54(2H, m), 7.66(1H, br s), 7.85(1H, d, J=8Hz).

MASS(ESI) : m/z 414(M+1), mp 150-155 °C

5 ープロモー1 ー (2 ークロロー4 ーフェニルベンジル) ー 2 ーメチルー1 Hーイミダブ [4,5 ー b] ピリジン:  $^{1}$ H-NMR(CDC1 $_{3}$ ): 2.67(3H, s), 5.44(2H, s), 6.57(1H, d, J=8Hz), 7.24-7.55(8H, m), 7.69(1H, s).

MASS(ESI) : m/z 414(M+1), mp 181-185 °C

製造例 2 8 - 2

3-(2-2-1) 3-

製造例 26-2 と同様にして、5-プロモ-3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル) -2-メチル-3 H-イミダゾ [4,5-b] ピリジン(822mg) から目的物(504mg) を淡黄色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$ : 2.60(3H, s), 4.00(3H, s), 5.73(2H, s), 6.71(1H, d. J=8 Hz), 7.30-7.54(6H, m), 7.67(1H, br s), 8.10(1H, d. J=8Hz), 8.18(1H, d. J=8Hz).

MASS(ESI) : m/z 392(M+1)

mp 200−201 °C

製造例 2 8 - 3

3-(2-2-1) 3-

製造例 4-7 と同様にして、3-(2-2) ロロー 4-7 エニルベンジル) -2 ーメチル -3 H -4 ミダゾ [4,5-b] ピリジン -5- カルボン酸メチルエステル(500 mg )から目的物(403 mg )を無色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6})$  : 2.55(3H, s), 5.65(2H, s), 6.60(1H, d, J=8Hz), 7.33-7 .55(3H, m), 7.65(2H, br d, J=8Hz), 7.85(1H, d, J=1Hz), 8.00(1H, d, J=8Hz), 8.11(1H, d, J=8Hz).

MASS(ESI) : m/z 376(M-1)

mp 238 − 243 °C

## 製造例 2 9 - 1

5-ブロモアニスアルデヒド

5 - ブロモサリチルアルデヒド (25g, 124mmol) をアセトン (300ml) に溶解し、無水炭酸カリウム (17.2g, 124mmol) を加え加熱し、穏やかに還流させながら硫酸ジメチル (15.7g, 124mmol) を45分間で滴下した。滴下終了後1 時間還流を続け、次いで放冷後アセトンを減圧留去した。残渣にトルエンと水とを加え、トルエン層を分離し、水層から更にトルエンで抽出した。有機層を合せて水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し濾液を減圧濃縮して、目的物 (27.3g、定量的)を無色結晶として得た。

# 製造例 2 9 - 2

(5-ブロモ-2-メトキシフェニル) アセトン

5 - ブロモアニスアルデヒド (19.4g, 90mmol)、トルエン (25ml)、ニトロ エタン (8.1g, 108mmol)、ブチルアミン (2.0g, 27mmol) の混合物をジーン・ス ターク蒸留管で反応により生成する水を除きながら激しく加熱還流した。途中、 n-プチルアミン (4.5ml) 、ニトロエタン (4ml) を数回に分けて追加しなが ら、6 時間反応を行なった。次いで反応液を冷却した後、トルエン、3 N塩酸を 加えて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾 燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮して3-(2-ニトロプロペン-1-イル)-4 ーメトキシブロモベンゼンを含む褐色の油状物を得た。この油状物をトルエン( 30ml) に溶かし、塩化鉄 (III) 6水和物 (1.0g) の水溶液 (30ml) を加え、次 いで鉄粉 (15.1g, 270mmol) を加え、75℃に加熱し、ここに激しく攪拌しなが ら濃塩酸 (37.5ml, 450mmol) を2 時間かけて滴下した。滴下終了後1 時間 7 5 ℃で更に攪拌した。放冷後、不溶物を濾去して濾液を分液し、更に水層をトルエ ンで抽出した。有機層を合せて3N塩酸で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し た。乾燥剤を濾去し濾液を減圧濃縮、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ - (溶離液:ヘキサン/酢酸エチル=4/1)で分離精製し目的物(6.9g、33% )を無色油状物として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3}$  ,  $\delta$  ppm) : 7.36(1H. dd. J=2.4 and 8.7Hz), 7.24(1H. d. J=2.4Hz), 6.75(1H. d. J=9.0Hz), 3.78(3H. s), 3.63(2H. s), 2.15(3H. s).

# 製造例 2 9 - 3

5-ブロモ-2-メチルベンゾ [b] フラン

(5ーブロモー 2ーメトキシフェニル)アセトン(6.6g, 28.6mmol)を塩化メチレン(50ml)に溶かし、-70 ℃に冷却し、ここに1 M三臭化ホウ素の塩化メチレン溶液(28.6ml, 28.6mmol)を15分間で滴下した。滴下終了後室温に昇温し、1.5 時間攪拌した。次いで反応液を氷冷して水(50ml)を加え、不溶物を濾去した後、濾液を分液し、水層から更に塩化メチレンで抽出した。有機層を合せて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾去した後減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:ヘキサン/酢酸エチル=30/1)で分離精製し、目的物(3.45g、57%)を無色液体として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3}$ ,  $\delta$  ppm) : 7.58(1H, d, J=1.8Hz), 7.29(1H, dd, J=1.8 and 8 .6Hz), 7.26(1H, d, J=8.3Hz), 6.31(1H, d, J=0.7Hz), 2.45(3H, s).

## 製造例29-4

5-カルボキシ-2-メチルベンゾ [b] フラン

マグネシウム (2.34g, 97mmol) をジエチルエーテルに懸濁し、ここに5ーブロモー2ーメチルベンゾ[b] フラン (3.4g, 16.1mmol)、よう化メチル (6.86g, 48.3mmol) の混合物のジエチルエーテル (50ml) 溶液を穏やかな還流が持続するように滴下した。滴下には約50分を要した。滴下終了後30分間加熱還流し、次いでドライアイスーアセトン浴で冷却した。この反応液を砕いたドライアイスを入れたジエチルエーテル中に攪拌しながら徐々に加えた。反応液に2N塩酸を加え、攪拌後、分液した有機層を2N水酸化ナトリウム水溶液(100ml)で抽出した。水層を濃塩酸で酸性にし、析出した結晶をジエチルエーテルに溶かした。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去した後濾液を減圧濃縮して目的物(1.9g、67%)を無色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(DMSO-d_{6}, \delta ppm : 8.28(1H, d, J=1.5Hz), 8.01(1H, dd, J=1.7 and m)$ 

8.5Hz), 7.45(1H, d, J=8.6Hz), 6.46(1H, s), 2.48(3H, s). 製造例 2 9 - 5

5-(メトキシカルボニル)-2-メチルベンゾ [b] フラン

5-カルボキシー2-メチルベンゾ [b] フラン (1.9g, 10.7mmol) をメタノール (50ml) に懸濁し、濃硫酸 (0.1ml) を加えて14時間加熱還流した。放冷後飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、メタノールを減圧留去し、残渣をメチル tーブチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、乾燥剤を濾去し濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液:ヘキサン/酢酸エチル=9/1)で精製し、目的物 (1.66g、81%) を無色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3}$ ,  $\delta$  ppm) : 8.20(1H, d, J=1.4Hz), 7.93(1H, dd, J=1.5 and 8 .5Hz), 7.42(1H, d, J=8.5Hz), 6.43(1H, d, J<1Hz), 3.93(3H, s), 2.47(3H, d, J=0.6Hz).

## 製造例 2 9 - 6

3-(2, 4-ジクロロベンゾイル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルベンゾ <math>[b] フラン

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3}$ ,  $\delta$  ppm): 8.28(1H, d, J=1.4Hz), 8.04(1H, dd, J=1.5 and 8 .4Hz), 7.54(1H, d, J=1.8Hz), 7.49(1H, dd, J=0.6 and 8.3Hz), 7.43(1H, dd, J=1.9 and 7.9Hz), 7.37(1H, d, J=8.1Hz), 3.91(3H, s), 2.43(3H, s).

# 製造例 2 9 - 7

3-(2,4-ジクロロベンゾイル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルベンゾ[b]フラン(0.84g,2.31mmol)をテトラヒドロフラン(20ml)に溶かし、ボラン・テトラヒドロフラン錯体のテトラヒドロフラン溶液(1.0M,5ml,5ml)を加え、室温で30分間、次いで50℃で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し濾液を減圧濃縮して、目的物(0.8g)を無色油状物として得た。この粗生成物はそのまま次の反応に用いた。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3}$ ,  $\delta$  ppm) : 8.27(1H, s), 7.92(1H, dd. J=1.6 and 8.4Hz), 7. 86(1H, d, J=9.2Hz), 7.39(1H, d, J=8.9Hz), 7.36(2H, m), 6.27(1H, d, J=2.9 Hz), 3.90(3H, s), 2.46(3H, s), 2.04(1H, brs).

# 製造例 2 9 - 8

 $3-(2, 4-ジクロロベンジル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルベンゾ <math>\begin{bmatrix} b \end{bmatrix}$  フラン

トリフルオロ酢酸(50ml)を氷冷して、窒素雰囲気下5~7℃で水素化ほう素ナトリウム(873mg, 23.1mmol)を20分かけて徐々に加えた。ここに3-((2,4ージクロロフェニル)ヒドロキシメチル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルベンゾ[b]フランの塩化メチレン溶液を20分かけて滴下した後、室温で45分間攪拌した。反応終了後反応液を氷水に注ぎ、25%水酸化ナトリウム水溶液を加えて、溶液をアルカリ性とした。酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し濾液を減圧濃縮、結晶性の残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的物(0.58g、2段階で72%)を無色結晶として得た。

 $^{1}$ H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) : 7.98(1H, d, J=1.5Hz), 7.95(1H, dd, J=1.8 and 8 .7Hz), 7.43(1H, d, J=8.2Hz), 7.42(1H, d, J=2.2Hz), 7.10(1H, dd, J=2.2 an

d 8.3Hz), 6.96(1H, d, J=8.3Hz), 4.03(2H, s), 3.89(3H, s), 2.40(3H, s). 製造例 2 9 - 9

5-カルボキシ-3-(2, 4-ジクロロベンジル) -2-メチルベンゾ [b] フラン

3-(2, 4-ジクロロベンゾイル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルベンゾ[b]フラン(0.57g, 1.6mmol)、メタノール(6ml)、テトラヒドロフラン(6ml)、2M水酸化ナトリウム水溶液(8.5ml)の混合物を40分間加熱環流した。反応液を減圧濃縮し、残渣に水を加え次いで3N塩酸で酸性にした後、析出した固体を熱酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥、乾燥剤を濾去した後濾液を減圧濃縮して、目的物(0.54g、定量的)を無色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6}$ ,  $\delta$  ppm) : 12.70(1H, brs), 7.88(1H, d, J=1.6Hz), 7.81(1 H, dd, J=1.8 and 8.7Hz), 7.62(1H, d, J=2.1Hz), 7.55(1H, d, J=8.8Hz), 7.3 4(1H, dd, J=2.1 and 8.3Hz), 7.25(1H, d, J=8.3Hz), 4.09(2H, s), 2.44(3H, s).

### 製造例30-1

エチル 5-メチルサリチレート

5-メチルサリチル酸(9.90g)のエタノール(100ml)溶液に、濃硫酸(1.0g)を加え、21時間、加熱還流した。反応液を濃縮すると、目的物を主成分とする油状物が得られた。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3}$ ,  $\delta$  ppm): 1.40 (3H, t. J=7.1Hz), 2.26(3H, s), 4.38(2H, q uartet, J=7.1Hz), 6.86(1H, d, J=8.5Hz), 7.23(1H, dd, J=8.4 and 2.3Hz), 7.61(1H, d, J=1.8Hz), 10.66(1H, s).

# 製造例30-2

エチル 2-アセトキシ-5-メチルベンゾエート

この油状物に、酢酸(40ml)、無水酢酸(40ml)を加え、100℃にて20分間、加熱した。濃縮後、エーテルを加え、水、飽和重曹水で洗浄した。硫酸マグ

ネシウムで乾燥後、濃縮すると、目的物(9.66g )が黄色油状物として得られた。  $^{1}$ H-NMR(CDCl $_{3}$  ,  $\delta$  ppm): 1.37(3H, t, J=7.2Hz), 2.33(3H, s), 2.38(3H, s), 4.33(2H, quartet, J=7.4Hz), 6.98(1H, d, J=8.2Hz), 7.34(1H, d, J=8.6Hz), 7.82(1H, s).

## 製造例30-3

エチル 3-アセチル-5-メチルサリチレート

エチル 2-アセトキシー5-メチルベンゾエート(8.50g)の1,2-ジクロロエタン(25ml)に塩化アルミニウム(8.80g)を加え、室温にて30分間、攪拌した。反応液に氷を加え、酢酸エチルにて抽出した。水で洗浄後、硫酸マグネシウムにより乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製すると、目的物(2.28g)が白色固体として得られた。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3}$ ,  $\delta$  ppm) : 1.43(3H, t, J=7.2Hz), 2.32(3H, s), 2.69(3H, s), 3.92(2H, quartet, J=7.2Hz), 7.79(1H, s), 7.86(1H, d, J=2.3Hz), 12.08(1H, s).

## 製造例30-4

2-(2, 4-ジクロロベンゾイル)-7-(エトキシカルボニル)-3, 5-ジメチルベンゾ [b] フラン

エチル 3-アセチルー5-メチルサリチレート(2.40g)、2, 2', 4'-トリクロロアセトフェノン(2.10g)、よう化カリウム(1.50g)、炭酸カリウム(2.76g)をアセトン(70ml)中、室温にて7時間、攪拌した。反応液からアセトン(約50ml)を留去し、水(20ml)を加え、析出固体を濾取後、ジイソプロピルエーテルにて洗浄、乾燥すると、目的物(0.80g)が白色固体として得られた。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3}$ ,  $\delta$  ppm) : 1.20(3H, t, J=7.2Hz), 2.52(3H, s), 2.65(3H, s), 4.32(2H, quartet, J=7.2Hz), 7.39(1H, d, J=8.4Hz), 7.50(1H, s), 7.53 (1H, d, J=8.3Hz), 7.67(1H, s), 7.99(1H, s).

# 製造例30-5

7 - カルボキシー 2 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 3, 5 - ジメチルベンゾ [b] フラン

2-(2, 4-ジクロロベンゾイル)-7-(エトキシカルボニル)-3, 5-ジメチルベンゾ [b] フラン <math>(0.78g)、ヒドラジン・一水和物 (0.70g) をエチレングリコール (6.5ml) 中、2時間、140  $^{\circ}$  にて攪拌した。放冷後、水酸化カリウム (0.75g) を加え、4時間、150  $^{\circ}$  にて攪拌した。放冷後、氷、濃塩酸を加え、析出物を濾取し、水、ジイソプロピルエーテルで洗浄後、乾燥し、目的物 (0.66g) を白色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6}$ ,  $\delta$  ppm) : 2.16(3H, s), 2.42(3H, s), 4.23(2H, s), 7.27(1H, d, J=8.3Hz), 7.38(1H, dd, J=8.3 and 2.1Hz), 7.57 (2H, 2s), 7.63(1H, d, J=2.1Hz).

#### 製造例31-1

5-(メトキシカルボニル)-2-メチルベンゾ[b]フラン

4-ヒドロキシ安息香酸メチル(25.51g)、2,3-ジクロロプロペン(22.3 3g)および炭酸カリウム(27.65g)を2-ブタノン(150ml)中、20時間、70℃で加熱した。反応液を濃縮し、水を加え、トルエンにて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、濃縮した。残留物(34.5g)にジエチルアニリン(100ml)を加え、200℃にて89時間、攪拌した。放冷後、トルエン、濃塩酸を加え、トルエン層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮後、残留物(34.5g)に蟻酸(80ml)を加え、25時間、還流した。濃縮後、酢酸エチル、水を加え、分離したトルエン層を飽和重曹水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、目的物(3.30g)が得られた。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, る ppm): 2.47(3H, s), 3.93(3H, s), 6.44(1H, s), 7.41(1 H, d, J=8.8Hz), 7.94(1H, dd, J=8.6 and 1.7Hz), 8.20(1H, d, J=1.6Hz). 製造例 3 1 - 2

5-(メトキシカルボニル)-2-メチル-3-(4-フェニルベンゾイル)ベ

# ンゾ [b] フラン

塩化アルミニウム (0.80g) を塩化メチレン (10ml) 中、室温にて攪拌した。 そこへ4-フェニルベンゾイルクロリド (0.67g) を加え、続いて5-(メトキシカルボニル)-2-メチルベンゾ [b] フラン (0.67g) の塩化メチレン (5ml) 溶液を加え、さらに4時間攪拌した。反応液に氷を加え、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和重曹水で2度、飽和食塩水で1度洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮すると目的物 (1.36g) が得られた。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, る ppm): 2.58(3H, s), 3.88(3H, s), 7.39-8.28(12H, m). 製造例 3 1 - 3

 $1\,\mathrm{M}$ ボランーテトラヒドロフラン溶液( $8\mathrm{ml}$  )を室温で攪拌し、そこへ5-(メトキシカルボニル)-2-メチル-3-(4-フェニルベンゾイル)ベンゾ [ b ] フラン( $1.36\mathrm{g}$  )のテトラヒドロフラン( $20\mathrm{ml}$  )を $20\mathrm{分間}$  で滴下した。その後、 $50\mathrm{分間}$ 、 $50\mathrm{C}$ で攪拌した。放冷後、酢酸エチル、 $10\mathrm{S}$ 塩化アンモウム水を加え、分離した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。

別の容器中、氷水バス冷却下、トリフルオロ酢酸(50ml)に水素化ホウ素ナトリウム(1.51g)を10分間かけて加えた。そこへ上記の濃縮後の残留物(1.51g)の塩化メチレン(20ml)溶液を40分間かけて滴下した。滴下後、バスを除き、室温にて15分間攪拌した。反応液に酢酸エチル、10%水酸化ナトリウム水溶液を加え、分離した酢酸エチル層を塩基性になるまで10%水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮すると目的物(1.31g)が得られた。

 $^{1}$ H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) : 2.46(3H, s), 3.89(3H, s), 4.04(2H, s), 7.22 - 7.58(10H, m), 7.94(1H, d, J=8.6Hz), 8.09(1H, s).

## 製造例 3 1 - 4

5-カルボキシ-2-メチル-3-(4-フェニルベンジル)ベンゾ [b] フラ

ン

5-(メトキシカルボニル)-2-メチル-3-(4-フェニルベンジル)ベンゾ[b]フラン(1.31g)を、10%水酸化ナトリウム水溶液(10ml)、メタノール(10ml)およびテトラヒドロフラン(10ml)の混合液中、1時間還流した。反応液を濃縮後、濃塩酸を加え酸性にし、析出した固体を濾取し、水、ジイソプロピルエーテルで洗浄後、乾燥すると目的物(0.68g)が得られた。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6}$ ,  $\delta$  ppm) : 2.52(3H, s), 4.07(2H, s), 7.29-7.36(3H, m), 7.42 (2H, t, J=7.8Hz), 7.53-7.63(5H, m), 7.81(1H, d, J=8.6Hz), 7.99(1H, s).

### 製造例32-1

2-アセチル-5-ブロモベンゾ [b] フラン

5-ブロモサリチルアルデヒド(10.05g)、ブロモアセトン(8.0g)および炭酸カリウム(13.80g)を2-ブタノン(100ml)中、1時間、還流した。2-ブタノンを約50ml留去した後、氷を加えた。析出物を濾取し、水、ヘキサンで洗浄すると、目的物(10.50g)が得られた。

 $^{1}$ H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) : 2.62(3H, s), 7.44(1H, s), 7.47(1H, d, J=8.9Hz) . 7.57(1H, dd, J=8.9 and 2.0Hz), 7.86(1H, d, J=2.0Hz).

#### 製造例 3 2 - 2

5-ブロモ-2-エチルベンゾ [b] フラン

2-アセチル-5-ブロモベンゾ [b] フラン(10.00g)とヒドラジン・一水和物(8.00g)をエチレングリコール(60ml)中、150 ℃で 2 時間攪拌した。放冷後、水酸化カリウム(9.00g)を加え、150 ℃で 2 時間攪拌した。放冷後、トルエン(200ml)、水(100ml)を加え、分離したトルエン層を 10% 塩化アンモニウム水(100ml)で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮すると、目的物(8.30g)が得られた。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3}$ ,  $\delta$  ppm) : 1.33(3H, t, J=7.5Hz), 2.79(2H, quartet., J=7.5 Hz), 6.32(1H, s), 7.24-7.31(2H, m), 7.59(1H, d, J=1.8Hz).

### 製造例32-3

5-カルボキシー2-エチルベンゾ [b] フラン

マグネシウム(1.50g)をエーテル(30ml)中、室温にて攪拌した。そこへ、5-ブロモ-2-エチルベンゾ[b]フラン(8.30g)、よう化メチル(0.55g)のエーテル(30ml)溶液を30分間かけて、滴下した。さらに、50分間、還流した後、氷水バスにつけて冷却した。別の容器中で、エーテル中、粉砕したドライアイスを攪拌し、上記調製したグリニアル試薬を約5分間かけて移液した。反応液に2N塩酸を加え、酸性にし、エーテル層を分離した。5%水酸化ナトリウム溶液により、塩基性にし、分離した水層を2N塩酸により酸性にした。エーテルで抽出後、硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮すると、目的物(2.48g)が得られた。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6}$ ,  $\delta$  ppm): 1.26(3H, t, J=7.6Hz), 2.80(2H, quartet., J=7.5Hz), 6.69(1H, s), 7.56(1H, dd, J=8.6Hz), 7.83(1H, dd, J=8.6 and 1.8Hz), 8.16(1H, d, J=1.7Hz), 12.73(1H, s).

## 製造例 3 2 - 4

2-エチル-5-(メトキシカルボニル)ベンゾ[b]フラン

5-カルボキシー2-エチルベンゾ [b] フラン(2.48g)、濃硫酸(0.30g)をメタノール(50 ml)中、16時間、60℃にて加熱攪拌した。反応液を濃縮し、クロロホルムを加え、飽和重曹水で洗浄した。クロロホルム層を分離、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮すると目的物(2.40g)が得られた。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3}$ ,  $\delta$  ppm): 1.35(3H, t, J=7.6Hz), 2.82(2H, quartet., J=7.6 Hz), 3.93(3H, s), 6.44(1H, s), 7.42(1H, dd, J=8.8Hz), 7.94(1H, dd, J=8.6 and 1.8Hz), 8.22(1H, d, J=1.6Hz).

#### 製造例32-5

3-(2, 4-ジクロロベンゾイル) - 2-エチル-5-(メトキシカルボニル) ベンゾ [b] フラン

製造例31-2と同様にして、2-エチル-5-(メトキシカルボニル)ベン

ゾ [b] フラン (2.40g)、塩化アルミニウム (3.33g) および 2, 4 — ジクロロベンゾイルクロリド (2.80g) から目的物 (2.28g) が得られた。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3}$ ,  $\delta$  ppm): 1.30(3H, t, J=7.6Hz). 2.79(2H, quartet, J=7.5Hz), 3.91(3H, s), 7.38(1H, d, J=8.2Hz), 7.42(1H, dd, J=8.1 and 1.9Hz), 7.50(1H, d, J=8.8Hz), 7.54(1H, d, J=1.8Hz), 8.05(1H, dd, J=8.6 and 1.8Hz), 8.18(1H, d, J=1.8Hz).

# 製造例32-6

3-(2, 4-ジクロロベンジル) -2-エチル-5-(メトキシカルボニル) ベンゾ [b] フラン

製造例 31-3 と同様にして、3-(2,4-9) クロロベンゾイル) -2-4 チルー5-(メトキシカルボニル)ベンゾ [b] フラン(2.28g)から目的物(2.20g)が得られた。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3}$ ,  $\delta$  ppm): 1.28(3H. t, J=7.6Hz), 2.76(2H. quartet, J=7.6Hz), 3.90(3H. s), 4.04(2H. s), 6.92(1H. d. J=8.4Hz), 7.09 (1H. dd. J=8.4 and 2.2Hz), 7.42-7.46(2H. m), 7.96(1H. dd. J=8.6 and 1.7Hz), 7.98(1H. d. J=1.5Hz).

## 製造例32-7

5-カルボキシー3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-エチルベンゾ [b] フラン

製造例 31-4 と同様にして、 3-(2, 4-9) クロロベンジル) -2- チル-5-( メトキシカルボニル)ベンゾ [b] フラン(2.20g )から目的物(1.50g )が得られた。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6}$ ,  $\delta$  ppm): 1.20(3H, t. J=7.5Hz), 2.81(2H, quartet, J=7.5Hz), 4.11(2H, s), 7.20(1H, d, J=8.4Hz), 7.34 (1H, dd, J=8.3 and 2.2Hz), 7.58 (1H, d, J=8.5Hz), 7.63(1H, d, J=2.2Hz), 7.83(1H, dd, J=8.6 and 1.7 Hz), 7.89(1H, d, J=1.6Hz), 12.78(1H, brs).

#### 製造例33-1

5-ブロモー2-プロピオニルベンゾ[b]フラン

製造例  $3 \ 2 - 1 \$  と同様にして、5 - プロモサリチルアルデヒド(5.50g )、1 - プロモー2 - プタノン(5.00g )および炭酸カリウム(8.00g )から目的物(7.10g )が得られた。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3}$ ,  $\delta$  ppm): 1.26(3H, t, J=7.3Hz), 3.00(2H, quartet, J=7.3Hz), 7.42(1H, s), 7.46(1H, d, J=8.9Hz), 7.56(1H, dd, J=8.8 and 2.0Hz), 7.84(1H, d, J=2.0Hz).

## 製造例 3 3 - 2

5-プロモー2-プロピルベンゾ [b] フラン

製造例32-2と同様にして、5-ブロモ-2-プロピルベンゾ [b] フラン (7.00g)、ヒドラジン・一水和物 (5.00g) と水酸化カリウム (6.00g) から、目的物 (5.85g) が得られた。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.01(3H, t, J=7.4Hz), 1.7 2-1.81(2H, m), 2.7 3(2H, t, J=7.3Hz), 6.32(1H, s), 7.25-7.30(2H, m), 7.59(1H, d, J=1.8Hz). 製造例 3 3 - 3

5-カルボキシ-2-プロピルベンゾ [b] フラン

製造例 32-3 と同様にして、5-プロモー2-プロピルベンゾ [b] フラン (5.85g)、ヨウ化メチル(10.0g)、マグネシウム(2.67g) およびドライア イスから目的物(3.01g) が得られた。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6}$ ,  $\delta$  ppm): 0.95(3H, t, J=7.4Hz), 1.67-1.75(2H, m), 2.76 (2H, t, J=7.4Hz), 6.70(1H, d, J=0.70Hz), 7.56(1H, d, J=8.5Hz), 7.83(1H, dd, J=8.6 and 1.7Hz), 8.15(1H, d, J=1.5Hz).

#### 製造例33-4

5-(メトキシカルボニル)-2-プロピルベンゾ [b] フラン

製造例  $3 \ 2 - 4$  と同様にして、5 - カルボキシー 2 - プロピルベンゾ [b] フラン (3.00g) から目的物 (3.22g) が得られた。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3}, \delta \text{ ppm}) : 1.02(3\text{H}, t, J=7.4\text{Hz}), 1.76-1.81(2\text{H}, m), 2.76(2\text{Hz})$ 

H. t. J=7.5Hz), 3.93(3H, s), 6.44(1H, s), 7.42(1H, dd. J=8.2Hz), 7.94(1H, dd. J=8.6 and 1.7Hz), 8.21(1H, s).

## 製造例33-5

3-(2, 4-i)クロロベンゾイル)-5-(メトキシカルボニル)-2-プロピルベンゾ[b]フラン

製造例 31-2 と同様にして、5-(メトキシカルボニル)-2-プロピルベンゾ[b] フラン(3.20g)、塩化アルミニウム(4.00g) および <math>2, 4-ジクロロベンゾイルクロリド(3.84g) から目的物(4.29g) が得られた。

 $^{1}$ H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 0.91(3H, t, J=7.4Hz), 1.7 2 -1.80(2H, m), 2.7 6(2H, t, J=7.5Hz), 3.91(3H, s), 7.38(1H, d, J=8.1Hz), 7.42(1H, dd, J=8.2 and 1.9Hz), 7.50(1H, d, J=8.3Hz), 7.54(1H, d, J=2.0Hz), 8.04(1H, dd, J=8.7 and 1.8Hz), 8.15(1H, d, J=1.9Hz).

## 製造例 3 3 - 6

3-(2, 4-ジクロロベンジル)-5-(メトキシカルボニル)-2-プロピルベンゾ [b] フラン

製造例31-3と同様にして、3-(2, 4-9)クロロベンゾイル)-5-(3+1) メトキシカルボニル)-2-7ロピルベンゾ [b] フラン(2.42g) から目的物(2.27g) が得られた。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3}$ ,  $\delta$  ppm): 0.94(3H, t, J=7.4Hz), 1.69-1.77(2H, m), 2.71(2 H, t, J=7.5Hz), 3.89(3H, s), 4.04(2H, s), 6.91(1H, d, J=8.4Hz), 7.08 (1H, d, J=8.3 and 2.1Hz), 7.43-7.46(2H, m), 7.94-7.98(2H, m).

## 製造例 3 3 - 7

5-カルボキシー3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-プロピルベンゾ [b] フラン

製造例 31-4 と同様にして、3-(2, 4-9) クロロベンジル) -5-(メトキシカルボニル) -2- プロピルベンゾ [b] フラン(2.25g )から目的物(2.04g )が得られた。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 0.87(3H, t, J=7.4Hz), 1.60-1.68(2H, m), 2.76 (2H, t, J=7.4Hz), 4.11(2H, s), 7.18(1H, d, J=8.4Hz), 7.34 (1H, dd, J=8.3 and 2.2Hz), 7.58 (1H, d, J=8.7Hz), 7.63(1H, d, J=2.1Hz), 7.83(1H, dd, J=8.6 and 1.7Hz), 7.89(1H, d, J=1.6Hz), 12.75(1H, brs).

### 製造例 3 4-1

4-((2, 2-ジメトキシ)エトキシ)安息香酸メチル

4-ヒドロキシ安息香酸メチル(15.52g)、ブロモアセトアルデヒド ジメチルアセタール(16.90g)および60%水素化ナトリウム(5.00g)をジメチルホルムアミド(50ml)中、80℃にて18時間、加熱した。反応液からジメチルホルムアミドを留去した後、トルエン、水を加えた。分離したトルエン層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去すると、目的物(16.00g)が得られた。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) : 3.47(6H, s), 3.89(3H, s), 4.06(1H, d, J=5.3Hz), 4.73(1H, d, J=5.2Hz), 6.94(2H, d, J=8.9Hz), 7.99(2H, d, J=8.9Hz).

### 製造例34-2

5-(メトキシカルボニル)ベンゾ[b]フラン

メチル 4-((2,2-ジメトキシ)エトキシ)安息香酸(10.00g)とポリリン酸(20.00g)を1,2-ジクロロエタン(50ml)中、1時間還流した。放冷後、氷を加え、分離した有機層を10%塩酸で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮し、カラムクロマトグラフィーにて精製すると、目的物(0.86g)が得られた。

 $^{1}$ H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) : 3.94(3H, s), 6.85(1H, dd, J=2.4 and 0.8Hz), 7.53(1H, d, J=8.6Hz), 7.69(1H, d, J=2.2Hz), 8.03(1H, dd, J=8.7 and 1.7Hz), 8.35(1H, d, J=1.7Hz).

### 製造例34-3

3-(2, 4-ジクロロベンゾイル)-5-(メトキシカルボニル)-2-プロピルベンゾ [b] フラン

製造例31-2と同様にして、5-(メトキシカルボニル)ベンゾ[b]フラ

ン (0.85g) 、塩化アルミニウム (1.11g) および (2, 4-i) クロロベンゾイルクロリド (1.00g) から目的物 (0.34g) が得られた。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 3.96(3H, s), 7.38(1H, dd, J=8.3 and 1.9Hz), 7.46(1H, d, J=8.2Hz), 7.50(1H, d, J=2.0Hz), 7.57(1H, d, J=8.9Hz), 7.94(1H, s), 8.13(1H, dd, J=8.7 and 1.8Hz), 8.94(1H, d, J=1.4Hz).

## 製造例34-4

3-(2, 4-ジクロロベンジル)-5-(メトキシカルボニル)ベンゾ [b] フラン

製造例 16-2 と同様にして、3-(2, 4-9) クロロベンゾイル) -5-(3+1) メトキシカルボニル)ベンゾ [b] フラン (0.34g) から目的物 (0.28g) が得られた。

 $^{1}$ H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) : 3.93(3H, s), 4.11(2H, s), 7.13-7.18(2H, m), 7.41 (1H, s), 7.50(1H, d. J=8.8Hz), 8.03(1H, dd, J=8.7 and 1.8Hz), 8.21(1H, d. J=1.7Hz).

#### 製造例34-5

5 - カルボキシー3 - (2, 4 - ジクロロベンジル)ベンゾ [b] フラン後記する製造例35 - 5 と同様にして、3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 5 - (メトキシカルボニル)ベンゾ [b] フラン(0.28g)から目的物(0.26g)が得られた。

 $^{1}$ H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) : 4.13(2H, s), 7.17-7.18(2H, m), 7.43-7.55 (2H, m), 7.54 (1H, d, J=8.8Hz), 8.10(1H, dd. J=8.7 and 1.7Hz), 8.30(1H, d, J=1.6Hz).

### 製造例 3 5 - 1

5-ブロモー2-メチルベンゾ〔b〕チオフェン

4-ブロモベンゼンチオール(10.0g, 52.8mmol )をアセトン(100ml )に溶かし、無水炭酸カリウム(8.8g, 63mmol)、2, 3-ジクロロプロペン(7.0g, 63mmol)を加え室温で14時間攪拌した。アセトンを減圧留去し残渣にトルエンと

水を加え、トルエン層を分離した。有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮して淡黄色の油状物(13.9g)を得た。この油状物をジエチルアニリン(45 ml)に溶かして205 ℃で50時間加熱攪拌した。ジエチルアニリンを減圧留去し、残渣に3N塩酸とトルエンを加え、トルエン層を分離した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し濾液を減圧濃縮した。残渣の結晶性の油状物をヘキサンに溶解し、不溶の油状物をデカンテーションで除いた後減圧濃縮、残渣を少量の熱ヘキサンから再結晶して目的物(5.9g、58%)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, る ppm): 7.77(1H, d, J=1.9 Hz), 7.58(1H, d, J=8.4 Hz), 7.33(1H, dd, J=1.9 8.4 Hz), 6.90(1H, s), 2.58(1H, d, J=1.0Hz). 製造例 3 5 - 2

5-カルボキシ-2-メチルベンゾ〔b〕チオフェン

マグネシウム(1.93g、79mmol)をジエチルエーテルに懸濁し、ここに5 ーブロモー2ーメチルベンゾ〔b〕チオフェン(3.0g, 13.2mmol)、よう化メチル(5.62g, 40mmol)の混合物のジエチルエーテル(50ml)溶液を穏やかな還流が持続するように滴下した。滴下には約30分を要した。滴下終了後50分間加熱還流し、次いで氷冷した。この反応液を砕いたドライアイスを入れたジエチルエーテル中に攪拌しながら徐々に加えた。油状物を含む反応液を2 N塩酸で抽出し、有機層を1 M水酸化ナトリウム水溶液で抽出した。水層を3 M塩酸で酸性にし、析出した結晶をジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去した後、濾液を減圧濃縮して目的物(2.1g、82%)を無色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6}$ ,  $\delta$  ppm) : 12.84(1H, brs), 8.30(1H, d, J=1.3Hz), 7.96(1 H, d, J=8.4Hz), 7.80(1H, dd, J=1.6 and 8.4Hz), 7.26(1H, s), 2.57(1H, d, J=1.1Hz).

製造例 3 5 - 3

5-(メトキシカルボニル)-2-メチルベンゾ〔b〕チオフェン

5-カルボキシー2-メチルベンゾ [b] チオフェン (2.1g, 10.9mmol) をメタノール (50ml) に懸濁し、濃硫酸 (0.4ml) を加えて6 時間加熱還流した。放冷後飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、メタノールを減圧留去し、残渣をメチル t-ブチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮して目的物 (2.0g、89%) を無色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3}$ ,  $\delta$  ppm): 8.35(1H, d, J=1.5Hz), 7.91(1H, dd, J=1.5 and 8 .4Hz), 7.78(1H, d, J=8.4Hz), 7.04(1H, m), 3.94(3H, s), 2.60(3H, d, J=1.2 Hz).

### 製造例 3 5 - 4

 $3-(2, 4-ジクロロベンゾイル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルベンゾ <math>\{b\}$  チオフェン

塩化アルミニウム(1.24g, 9.3mmol)を塩化メチレン(10ml)に懸濁し、ここに塩化2, 4-ジクロロベンゾイル(0.97g, 4.7mmol)を加え、次いで5-(メトキシカルボニル)-2-メチルベンゾ[b]チオフェン(0.8g, 3.9mml)を加え室温で4時間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で2回洗浄し、次いで飽和食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮して、目的物(1.5g、定量的)を淡黄色結晶として得た。

 $^{1}$ H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm) : 8.49(1H, d, J=1.3Hz), 8.00(1H, dd, J=1.4 and 8.4Hz), 7.81(1H, d, J=8.4Hz), 7.49(1H, d, J=1.8Hz), 7.47(1H, d, J=8.3Hz), 7.40(1H, dd, J=1.9 and 8.3Hz), 3.90(3H, s), 2.43(3H, s).

## 製造例35-5

3-((2, 4-ジクロロフェニル) ヒドロキシメチル) <math>-5-(メトキシカル ボニル) -2-メチルベンゾ [b] チオフェン

3-(2, 4-ジクロロベンゾイル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルベンゾ [b] チオフェン (600mg, 1.58mmol) をテトラヒドロフラン (10ml)

)とメタノール(1 ml)の混合溶媒に溶かし氷冷下、水素化ほう素ナトリウム(72mg, 1.9mmol)を加え、氷冷下40分間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮して目的物(580mg、96%)を無色結晶として得た。 <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 8.46(1H, d, J=1.3Hz), 7.90(1H, dd, J=1.5 and 8 .4Hz), 7.77(1H, d, J=8.4Hz), 7.70(1H, d, J=8.4Hz), 7.37(1H, d, J=2.1Hz), 7.29(1H, dd, J=2.1 and 8.4Hz), 6.44(1H, d, J=2.8Hz), 3.90(3H, s), 2.52(3H, s), 2.04(1H, brs).

## 製造例35-6

3-(2, 4-ij)クロロベンジル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルベンゾ [b] チオフェン

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3}$ ,  $\delta$  ppm) : 8.13(1H, d, J=1.4Hz), 7.94(1H, dd, J=1.5 and 8 .3Hz), 7.83(1H, d, J=8.3Hz), 7.44(1H, d, J=2.2Hz), 7.01(1H, dd, J=2.1 and 8 .3Hz), 6.61(1H, J=8.3Hz), 4.20(2H, s), 3.90(3H, s). 2.46(3H, s).

#### 製造例35-7

5-カルボキシー3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンゾ[b]チオフェン

3-(2, 4-ジクロロベンジル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチ

ルベンゾ [b] チオフェン (0.52g, 1.42mmol)、メタノール (5 ml)、テトラヒドロフラン (5 ml)、2M水酸化ナトリウム水溶液 (7 ml) の混合物を1 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣に水を加え次いで3 N塩酸で酸性にした後、析出した固体を熱酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥、乾燥剤を濾去後、濾液を減圧濃縮して、目的物 (0.45 g、2 段階で90%)を無色結晶として得た。

 $^{1}$ H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 12..91((1H, brs), 8.01(1H, d, J=8.5Hz), 8.00 (1H, s), 7.82(1H, dd, J=1.7 and 8.3Hz), 7.66(1H, d, J=2.0Hz), 7.25(1H, d d, J=2.1 and 8.4Hz), 6.77(1H, d, J=8.4Hz), 4.24(2H, s), 2.50(3H, s). 製造例 3 6 - 1

2-ブロモフェニル (n-ブタン-2-オン-1-イル)チオエーテル 2-ブロモチオフェノール(3.5ml)、1-ブロモ-2-ブタノン(3.1ml)、 炭酸カリウム(6.90g)をアセトン中、室温にて30分間攪拌した。反応液に水(100ml)を加え、トルエン(100ml)で抽出後、硫酸マグネシウムで乾燥、 濃縮すると目的物(8.46g)が油状物として得られた。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3}$  ,  $\delta$  ppm) : 1.07 (3H, t, J=7.3Hz), 2.66(2H, quartet, J=7.3 Hz), 7.05-7.09(1H, m), 7.27-7.29(2H, m), 7.55(1H, d, J=8.4Hz).

製造例36-2

7-ブロモ-3-エチルベンゾ〔b〕チオフェン

2-ブロモフェニル(n-ブタン-2-オン-1-イル)チオエーテル(6.81g)にポリリン酸(15.0g)を加え、160  $^{\circ}$  にて 2 時間、攪拌した。反応液に、氷を加え、トルエンにて抽出した。抽出液を10% 塩化アンモニウム水、飽和重曹水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮すると、目的物(4.43g)が油状物として得られた。

 $^{1}$ H-NMR(CDCl<sub>3</sub>.  $\delta$  ppm) : 1.36(3H. t. J=7.5Hz). 2.84(2H. quartet. J=7.5Hz), 7.16(1H. s). 7.27(1H. t. J=7.8Hz), 7.50(1H. d. J=7.6Hz), 7.70(1H. d. J=7.9Hz).

### 製造例36-3

7-カルボキシ-3-エチルベンゾ〔b〕チオフェン

マグネシウム (2.67g) をエーテル (15ml) 中、室温にて攪拌した。そこへ、7-ブロモ-3-エチルベンゾ [b] チオフェン (4.40g)、よう化メチル (7.76g)のエーテル (50ml) 溶液を30分間かけて、滴下した。さらに、50分間、還流した後、氷水バスにつけて冷却した。別の容器中で、エーテル中、粉砕したドライアイスを攪拌し、上記調製したグリニアル試薬を約5分間かけて移液した。反応液に2N塩酸を加え、酸性にし、エーテル層を分離した。5%水酸化ナトリウム溶液により、塩基性にし、分離した水層を2N塩酸により酸性にした。エーテルで抽出後、硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮すると、目的物 (3.22g)の結晶が得られた。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3}$ ,  $\delta$  ppm): 1.40(3H, t, J=7.3Hz), 2.91(2H, quartet, J=7.5Hz), 7.25(1H, s), 7.52(1H, t, J=7.6Hz), 8.02(1H, dd, J=7.9 and 0.9Hz), 8.25(1H, d, J=7.4Hz).

### 製造例36-4

3-エチル-7-(メトキシカルボニル)ベンゾ〔b〕チオフェン

7-カルボキシー3-エチルベンゾ〔b〕チオフェン(3.20g)、濃硫酸(0.50g)をメタノール(100ml)中、16時間、60℃にて加熱攪拌した。反応液を濃縮し、クロロホルムを加え、飽和重曹水で洗浄した。クロロホルム層を分離、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮すると目的物(3.04g)が得られた。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3}$ ,  $\delta$  ppm) : 1.39(3H, t, J=7.5Hz), 2.89(2H, quartet, J=7.5Hz), 4.02(3H, s), 7.22(1H, s), 7.47(1H, t, J=7.8Hz), 7.95(1H, dd, J=7.9 a nd 0.9Hz), 8.12(1H, d, J=7.5Hz).

#### 製造例36-5

 $2-(2, 4-ジクロロベンゾイル) - 3-エチル-7-(メトキシカルボニル) ベンゾ <math>\{b\}$  チオフェン

塩化メチレン(10ml)中、塩化アルミニウム(2.48g)を攪拌した。そこへ、

塩化2, 4-ジクロロベンゾイル(1.94g)の塩化メチレン(10ml)溶液を5分間かけて、滴下した。2時間攪拌後、反応液に氷を加え、酢酸エチルにより抽出した。抽出液を飽和重曹水で2度、飽和塩化アンモニウム水で1度洗浄した。硫酸ナトリウムで洗浄後、濃縮すると目的物(3.12g)が得られた。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.32(3H, t, J=7.5Hz), 3.28(2H, quartet, J=7.5Hz), 3.99(3H, s), 7.37(1H, dd, J=8.3 and 2.0Hz), 7.45(1H, d, J=8.2Hz), 7.49(1H, d, J=1.9Hz), 7.56(1H, t, J=7.9Hz), 8.16(1H, d, J=8.2Hz), 8.26(1H, d, J=7.4Hz).

# 製造例36-6

7 - カルボキシー2 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 3 - エチルベンゾ〔b〕 チオフェン

 $2-(2,4-ジクロロベンゾイル)-3-エチル-7-(メトキシカルボニル)ベンゾ <math>\{b\}$  チオフェン $\{2.85g\}$ 、ヒドラジン・一水和物 $\{3.50g\}$ をエチレングリコール $\{30ml\}$ 中、1時間、160  $\mathbb C$ にて攪拌した。放冷後、水酸化カリウム $\{3.30g\}$ を加え、2時間、160  $\mathbb C$ にて攪拌した。放冷後、氷、濃塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。硫酸ナトリウムにより乾燥後、濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製すると、目的物 $\{1.98g\}$ が白色結晶として得られた。

 $^{1}$ H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) : 1.20(3H, t. J=7.6Hz), 2.88(2H, quartet, J=7.6Hz), 4.31(2H, s), 7.12(1H, d, J=8.4Hz), 7.17(1H, dd, J=8.4 and 2.1Hz), 7.42(1H, d, J=2.1Hz), 7.50(1H, t. J=7.8Hz), 7.95 (1H, dd, J=7.9 and 0.8Hz), 8.16(1H, dd, J=7.8 and 0.8Hz).

#### 製造例37-1

3-(2,4-ジクロロベンジルアミノ)-4-二トロ安息香酸エチル

3 - フルオロー4 - 二トロ安息香酸(5.20g)、2,4 - ジクロロベンジルアミン(14.8g)およびトルエン(35ml)の混合物を24時間加熱還流した。室温にもどした後、水および酢酸エチルを加え撹拌し、析出した結晶を濾別した。濾

液のクロロホルム層を分離し、溶媒を留去して得られた残留物にエーテルを加え、析出した結晶を濾別した。結晶をあわせて、エーテル洗浄、乾燥することにより、3-(2,4-ジクロロベンジルアミノ)-4-ニトロ安息香酸を得た。このものに硫酸(2.3g)を加え、エタノール中6時間加熱還流した。反応液を濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあけた。酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水洗、乾燥後、溶媒を留去し、酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒から結晶化させた。結晶を濾別、乾燥することにより目的物(4.0g)を得た。

 $^{1}$ H-NMR(CDC1<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) : 1.38(3H, t, J=7.1Hz), 4.37(2H, q, J=7.1Hz), 4. 66(2H, d, J=5.9Hz), 7.2 2 - 7.32(3H, m), 7.46(1H, d, J=2.0Hz), 7.48(1H, d, J=1.7Hz), 8.25(1H, d, J=8.8Hz), 8.37(1H, brs).

## 製造例37-2

4-アミノ-3-(2, 4-ジクロロベンジルアミノ) 安息香酸エチル

3-(2,4-ジクロロベンジルアミノ)-4-ニトロ安息香酸エチル(1.40g)にエタノール(7ml)、テトラヒドロフラン(7ml)および水(28ml)を加え、さらにハイドロサルファイトナトリウム(4.50g)を室温下で加えた。50℃で20分間撹拌した。クロロホルムと水を加えて抽出し、有機層を飽和食塩水洗、乾燥後、濃縮することにより、目的物の粗生成物(1.4g)を得た。このものは直ちに次の反応に用いた。

#### 製造例 3 7 - 3

1-(2, 4-ジクロロベンジルアミノ)-2-ヒドロキシ-6-(エトキシカルボニル)ベンズイミダゾール

4-アミノー3-(2,4-ジクロロベンジルアミノ) 安息香酸エチルの粗生成物(1.4g) およびテトラメトキシメタン(2.60g) の酢酸(4ml)溶液を60℃で5時間撹拌した。反応液を濃縮して得られた残留物にエタノール(10ml) および濃塩酸(0.5g)を加え、2時間加熱還流した。反応液を室温にもどし、飽和炭酸水素ナトリウムで中和下の後、溶媒を減圧留去した。析出したガム状物を集

め、これをエタノールに懸濁し、濾別、乾燥することにより目的物(0.400g)を 得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6}\ ,\ \delta\ \text{ppm})\ :\ 1.\ 27(3\text{H. t.}\ J=7.\ 1\text{Hz}).\ 4.\ 24(2\text{H. q.}\ J=7.\ 1\text{Hz}),$   $5.\ 12(2\text{H. s}),\ 7.\ 04(1\text{H. d.}\ J=8.\ 4\text{Hz}),\ 7.\ 12(1\text{H. d.}\ J=8.\ 2\text{Hz}),\ 7.\ 37(1\text{H. dd.}\ J=8.\ 2\text{Hz}),$   $7.\ 51(1\text{H. s}),\ 7.\ 67-7.\ 72(2\text{H. m}),\ 11.\ 37(1\text{H. brs}).$ 

## 製造例 3 7 - 4

1-(2, 4-i)クロロベンジルアミノ)-6-(x+i)カルボニル)-3-4メチル-2-iベンズイミダブロン

1-(2,4-ジクロロベンジルアミノ)-2-ヒドロキシ-6-(エトキシカルボニル)ベンズイミダゾール(0.396g)のN,N'-ジメチルホルムアミド(4ml)の溶液に水素化ナトリウム(0.080g、60%油中懸濁液)を加え、室温で1時間撹拌した。ヨウ化メチル(0.307g)を加え、2時間撹拌した。析出した結晶を濾別、水洗、エタノール洗浄後乾燥することにより目的物(0.348g)を得た。 <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,δ ppm):1.28(3H,t,J=7.1Hz),3.41(3H,s),4.25(2H,q,J=7.1Hz),5.17(2H,s),7.05(1H,d,J=8.4Hz),7.32(1H,d,J=8.3Hz),7.36(1H,d,J=8.4Hz),7.57(1H,s),7.69(1H,s),7.76(1H,d,J=8.3Hz).

製造例 3 7 - 5

6-カルボキシー1-(2, 4-ジクロロベンジルアミノ)-3-メチル-2-ベンズイミダゾロン

1-(2,4-ジクロロベンジルアミノ)-6-(エトキシカルボニル)-3 -メチル-2-ベンズイミダゾロン(0.308g)、エタノール(4ml)、テトラヒドロフラン(8ml)、および水(4ml)の混合物に<math>10%水酸化ナトリウム(0.650g)を加え、60%で2.5時間撹拌した。反応液を一部濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。析出した結晶を濾別、乾燥することにより目的物(0.276g)を得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6}$ ,  $\delta$  ppm) : 3.41(3H, s), 5.16(2H, s), 7.03(1H, d, J=8.4H z), 7.29(1H, d, J=8.2Hz), 7.36(1H, dd, J=2.1 and 8.4Hz), 7.55(1H, d, J=1)

.4Hz), 7.69(1H, d, J=2.1Hz), 7.75(1H, dd, J=1.4 and 8.3Hz). 製造例 3 8 - 1

1-(2, 4-ジクロロベンジル)-6-(エトキシカルボニル) ベンゾトリア ゾール

エチル 4-アミノ-3-(2, 4-ジクロロベンジルアミノ) ベンゾエート (0.89g)、濃硫酸 (1.0g) を酢酸 (20ml)、水 (10ml)、テトラヒドロフラン (20ml)の混合溶媒中、攪拌した。そこへ、亜硝酸ナトリウム (3.0g) を加え、さらに室温にて30分間攪拌した。溶媒を留去した後、トルエン、水を加え、トルエン層を分離した後、飽和重曹水で洗浄した。トルエン層を濃縮すると、目的物 (0.64g) が粗生成物として得られた。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3}$ ,  $\delta$  ppm): 1.43(3H, t, J=7.2Hz), 4.43(2H, quartet., J=7.1 Hz), 5.97(2H, s), 6.94 (1H, d, J=8.4Hz), 7.18(1H, dd, J=8.4 and 2.1Hz), 7.48(1H, d, J=2.0Hz), 8.06(1H, dd, J=8.7 and 1.3Hz), 8.12(1H, dd, J=8.9 and 0.9Hz), 8.23(1H, d, J=1.0Hz).

# 製造例38-2

6 - カルボキシ-1-(2, 4 - ジクロロベンジル) ベンゾトリアゾール 1-(2, 4 - ジクロロベンジル) - 6 - (エトキシカルボニル) ベンゾトリアゾール (0.60g)、5%水酸化ナトリウム水溶液 (6g) とエタノール (20g) の混合溶媒中、0.5時間、加熱還流した。放冷後、反応液に濃塩酸 (4ml)、水 (10ml)を加え、酢酸エチルで抽出後、濃縮、乾燥し、目的物 (0.50g) の粗生成物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 6.13(2H, s), 7.24(1H, d. J=8.3Hz), 7.43-7.46 (1H, m), 7.70-7.72(1H, m), 7.95(1H, d. J=8.8Hz), 8.14(1H, d. J=8.6Hz), 8.47(1H, s).

#### 製造例39-1

4-エチルー3-ニトロ安息香酸

4-エチル安息香酸(20g, 133mmol)を氷冷して、ここに発煙硝酸(94%, d=1

.50. 50 ml) を40分かけて滴下した。  $4 \sim 5$   $\mathbb{C}$ で1.25時間攪拌後、黄色の懸濁液を氷水に注ぎ、析出した結晶を濾取した。この結晶をエタノールに溶かし、水を加えることにより再結晶し、目的物(24.6g 、94.8%)を無色結晶を得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3}$ ,  $\delta$  ppm): 8.59(1H, d, J=1.6Hz), 8.24(1H, dd, J=1.6 and 8 .0Hz), 7.52(1H, d, J=8.0Hz), 3.00(2H, quartet, J=7.5Hz), 1.33(3H, t, J=7.5Hz).

# 製造例39-2

3-アミノー4-エチル安息香酸

4-xチル-3-ニトロ安息香酸(5.0g, 27.4mmol)をメタノール(50ml)に溶かして、ここにPd-C触媒(5%, 250mg)を加え、水素雰囲気下、0  $^{\circ}$ Cから室温で1 時間攪拌した。反応終了後、触媒を濾去し濾液を減圧濃縮した。得られた結晶をメチル t-ブチルエーテル/ヘキサンで洗浄し、乾燥することにより、目的物(3.2g、70.6%)を得た。

 $^{1}$ H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm) : 12.40(1H, brs), 7.21(1H, d, J=1.6Hz), 7.07(1 H, dd, J=1.6 and 7.6Hz), 6.99(1H, d, J=7.7Hz), 5.06(2H, brs), 2.45(2H, q uartet, J=7.4Hz), 1.11(3H, t. J=7.4Hz).

#### 製造例39-3

6-カルボキシー3-メチル-1H-インダゾール

アルミナカラムを通したクロロホルム (75ml) に三ふっ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体 (3.75g, 26.4mmol) を加えて-12 °Cに冷却し、ここに3-アミノ-4-エチル安息香酸 (2.5g, 15.1mmol) のテトラヒドロフラン (25ml) 溶液を20分かけて滴下した。滴下終了後、亜硝酸- t-ブチル (1.87g, 18.1mmol) を加え、添加後5 °Cに昇温した。5 °Cで1.5 時間攪拌した後、酢酸カリウム (7.4g, 75.4mmol) と18-クラウン-6-エーテル (400mg, 1.51mmol) を加え、室温で40時間攪拌した。褐色の反応液を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチル/アセトン (7/3、100ml) と1 N塩酸(25ml)を加え室温で1時間攪拌した。飽和食塩水 (25ml) を加えた後不溶物を濾去し、濾液を分液した。水層から酢酸エチル/

アセトン(7/3、40ml)で抽出し、有機層を合せて無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮した。得られた褐色の油状物(4.3g)を酢酸エチルに溶かし、塩化水素-ジエチルエーテル(エーテル40mlに塩化水素61)、ジエチルエーテル(100ml)を加え、析出した固体を濾取した。固体を酢酸エチル/アセトン(7/3、100ml)、飽和食塩水(25ml)で抽出、水層から更に酢酸エチルで抽出した後、有機層を合せて無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し濾液を減圧濃縮、得られた固体をジエチルエーテルで洗い、目的物(0.46g、17%)を褐色の結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(DMSO-d_{6}$  ,  $\delta$  ppm) : 12.94(2H, brs), 8.04(1H, s), 7.77(1H, d, J=8 .3Hz), 7.62(1H, dd, J=1.1 and 8.4Hz), 2.48(3H, s).

# 製造例39-4

6-(メトキシカルボニル)-3-メチル-1H-インダゾール

6-カルボキシー3-メチルー1 H-インダゾール (359mg, 2.11mmol) をメタノール (50ml) に溶かし、濃硫酸 (0.1ml) を加え、22時間加熱還流した。放冷後飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、メタノールを減圧留去した。残渣を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、濾液を減圧濃縮し、目的物 (340mg、87%) を褐色の結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3}$ ,  $\delta$  ppm) : 8.18(1H, s), 7.82(1H, d, J=8.4Hz), 7.72(1H, d, J=8.4Hz), 3.96(3H, s), 2.61(3H, s).

#### 製造例39-5

 $1-(2, 4-ジクロロベンジル)-6-(メトキシカルボニル)-3-メチル \\ -1 H-インダゾール$ 

6-(メトキシカルボニル)-3-メチルー1 H-インダゾール(0.40g, 2.1 mmol) をジメチルホルムアミド(15ml) に溶かして氷冷し、水素化ナトリウム(85mg, 60% 油中懸濁液、NaH として2.1mmol )を加え、0  $\mathbb{C}$  で 3.0 分間攪拌した。塩化 2 、4-ジクロロベンジル(0.45g, 2.31mmol )を加え、室温で1.8 時間

攪拌した。反応液を酢酸エチル/水で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し濾液を減圧濃縮、得られた結晶性の残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:ヘキサン/酢酸エチル=9/1)で分離精製し、目的物(0.54g、74%)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, る ppm): 8.06(1H, d, J=1.1Hz), 7.82(1H, dd, J=1.1 and 8.4Hz), 7.72(1H, d, J=8.3Hz), 7.42(1H, d, J=2.0Hz), 7.08(1H, dd, J=2.0 and 8.3Hz), 6.60(1H, d, J=8.4Hz), 5.63(2H, s), 3.94(3H, s), 2.61(3H, s). 製造例39-6

6-カルボキシ-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-3-メチル-1H-インダゾール

1-(2,4-i)20ロロベンジル)-6-(メトキシカルボニル)-3-メチル-1H-インダゾール(0.2g,0.57mmol)をエタノール(10ml)に懸濁し、1M水酸化ナトリウム水溶液(2ml)を加え、<math>90で40分間加熱攪拌した。原料消失後エタノールを減圧留去し、残渣を1N塩酸(3ml)で酸性にした後酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮して、目的物(0.19g、99%)を無色結晶として得た。

 $^{1}$ H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) : 8.14(1H, s), 7.87(1H, dd, J=1.1 and 8.4Hz), 7.76(1H, d, J=8.2Hz), 7.43(1H, d, J=2.1Hz), 7.10(1H, dd, J=2.1 and 8.3Hz), 6.67(1H, d, J=8.3Hz), 5.65(2H, s), 2.63(3H, s).

#### 製造例 4 0 - 1

3-エチルー7-(メトキシカルボニル)-2, 4-(1 H, 3 H)-キナゾリンジオン

ジメチル 2-アミノテレフタレート (4.18g)、エチルイソシアネート (2.58ml)、トリエチルアミン (1.0ml)を、トルエン (20ml)中、15時間、70℃にて加熱した。濃縮後、メタノール (50ml)、濃塩酸 (10ml)を加え、室温にて5時間攪拌した。濃縮後、残留物を水 (50ml)、メタノール (50ml)で洗浄後

、乾燥し、目的物(2.23g)を得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6}$ ,  $\delta$  ppm) : 1.14(3H, t, J=7.1Hz), 3.88(3H, s), 3.92(2H, quartet, J=7.1Hz), 7.69(1H, dd, J=8.3 and 1.4Hz), 7.75(1H, d, J=1.2Hz), 8.03(1H, d, J=8.2Hz), 11.58(1H, brs).

# 製造例 4 0 - 2

1-(2, 4-ジクロロベンジル) - 3-エチル-7-(メトキシカルボニル) - 2, 4(1 H, 3 H) - キナゾリンジオン

3-xチルー7-(メトキシカルボニル)-2, 4(1H, 3H)-キナゾリンジオン(2.17g)、2, 4-ジクロロベンジルクロリド(2.05g)、よう化カリウム(1.45g)、炭酸カリウム(5.0g)を、アセトン(80m1)中、1.5時間、加熱還流した。放冷後、反応液に水(50m1)を加え、析出物を濾取し、水(30m1)、メチル t-ブチルエーテル(30m1) で洗浄後、乾燥し、目的物(2.60g)を得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6}$ ,  $\delta$  ppm): 1.20(3H, t, J=7.0Hz), 3.83(3H, s), 4.02(2H, quartet, J=7.0Hz), 5.38(2H, s), 7.16(1H, d, J=8.5Hz), 7.29-7.31(1H, m), 7.51(1H, s), 7.75(1H, d, J=2.0Hz), 7.80(1H, d, J=8.1Hz), 8.22(1H, d, J=8.1Hz).

# 製造例 4 0 - 3

7-カルボキシ-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-3-エチルー2, 4(1H, 3H)-キナゾリンジオン

1-(2,4-ジクロロベンジル)-3-エチル-7-(メトキシカルボニル)-2,4(1H,3H)-キナゾリンジオン(2.36g)を、<math>5%水酸化ナトリウム水溶液(10g)とメタノール(30g)の混合溶媒中、1時間、加熱還流した。放冷後、反応液に濃塩酸(3.9g)を加え、析出物を濾取し、水(100g)、トルエン(20ml)で洗浄後、乾燥し、目的物(2.27g)を白色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6}$  ,  $\delta$  ppm) : 1.19(3H, t, J=7.0Hz), 4.02(2H, quartet, J=7.0Hz), 5.37(2H, s), 7.14(1H, d, J=8.4Hz), 7.30(1H, dd, J=8.4 and 2.1Hz),

7.48(1H, s), 7.75(1H, d, J=2.1Hz), 7.78(1H, d, J=8.0Hz), 8.20(1H, d, J=8.1Hz).

 $IR(Nujol) : 1724. 1704. 1662cm^{-1}.$ 

mp: 238-240°C.

# 製造例 4 1 - 1

3-(2, 4-ジクロロベンジル)-7-(メトキシカルボニル)-2, 4(1 H, 3H)-キナゾリンジオン

ジメチル 2-アミノテレフタレート(4.18g)、N, N' -カルボニルジイミダゾール(3.89g)、N-メチルモルホリン(4.0ml)を、テトラヒドロフラン(30ml)中、21時間、室温にて攪拌した。反応液を濃縮後、アセトニトリル(70ml)、2, 4-ジクロロベンジルアミン(5.47g)を加え、還流温度にて2時間攪拌した。析出固体を水(50ml)、アセトニトリル(50ml)で洗浄後、乾燥し、目的物(4.64g)を得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6}\ ,\ \delta\ \text{ppm})\ :\ 3.\ 90(3\text{H. s}),\ 5.\ 09(2\text{H. s}),\ 7.\ 15(1\text{H. d},\ J=8.\ 4\text{H}}$  z), 7.\ 30(1\text{H. dd},\ J=8.\ 4\ \text{and}\ 2.\ 1\text{Hz}),\ 7.\ 65(1\text{H. d},\ J=2.\ 2\text{Hz}),\ 7.\ 71(1\text{H. dd},\ J=8.\ 3\ \text{and}\ 1.\ 4\text{Hz}),\ 7.\ 81(1\text{H. s}),\ 8.\ 06(1\text{H. d},\ J=8.\ 4\text{Hz}),\ 11.\ 8(1\text{H. brs}).

### 製造例 4 1 - 2

3-(2, 4-ジクロロベンジル)-7-(メトキシカルボニル)-1-メチル-2, 4(1H, 3H)-キナゾリンジオン

3-(2,4-ジクロロベンジル)-7-(メトキシカルボニル)-2,4(1+,3+)-キナゾリンジオン(2.30g)、よう化メチル(2.13g)、炭酸カリウム(2.07g)を、アセトン(30ml)中、2時間、加熱還流した。放冷後、反応液を濃縮し、残留物を、水(60ml)、メチル <math>t-ブチルエーテル(20ml)で洗浄後、乾燥し、目的物(2.25g)を白色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6}$ ,  $\delta$  ppm) : 3.58(3H, s), 3.93(3H, s), 5.14(2H, s), 7.17(1H, d, J=8.4Hz), 7.29 (1H, dd, J=8.4 and 2.0Hz), 7.65(1H, d, J=2.0Hz), 7.84(1H, dd, J=8.2 and 1.2Hz), 7.91(1H, s), 8.18(1H, d, J=8.2Hz).

# 製造例 4 1 - 3

7-カルボキシー3-(2, 4-ジクロロベンジル)-1-メチルー2, 4(1 H, 3H) -キナゾリンジオン

3-(2,4-ジクロロベンジル)-7-(メトキシカルボニル)-1-メチ  $\mu - 2$ , 4 - (1 H, 3 H) - キナゾリンジオン(2.02g) を、5%水酸化ナトリウム水溶液(10g)とメタノール(30g)の混合溶媒中、1時間、加熱還流した 。放冷後、反応液に濃塩酸(5.5g)を加え、析出物を濾取し、水(50g)、メタ ノール (50g) で洗浄後、乾燥し、目的物(1.90g) を白色結晶として得た。  $^{1}\text{H-NMR}(DMSO-d_{6}, \delta ppm) : 3.58(3H, s), 5.14(2H, s), 7.16(1H, d, J=8.5H)$ z). 7.29 (1H, dd, J=8.4 and 2.1Hz), 7.65(1H, d, J=2.1Hz), 7.82(1H, d, J=

8.2Hz), 7.91(1H, s), 8.16(1H, d, J=8.2Hz).

IR(Nujol): 1712, 1691, 1667cm<sup>-1</sup>.

mp: 308-310°C.

# 製造例 4 2 - 1

3-(2, 4-ジクロロベンジル)-7-(メトキシカルボニル)-4(3H)ーキナゾリノン

ジメチル 2-アミノテレフタレート(4.18g)、N, N-ジメチルホルムア ミドジメチルアセタール (4.77g) のジメチルホルムアミド (20ml) 溶液を、1 35℃で2時間加熱した。反応液を濃縮すると、油状物が5.40g 得られた。この 内、2.70g に 2, 4 - ジクロロベンジルアミン(3.52g)を加え、5 分間、10 0℃に加熱した。放冷後、残渣を水(50ml)、2-プロパノール(50ml)で洗浄 後、乾燥すると、目的物(3.10g)を白色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6}$ ,  $\delta$  ppm) : 3.99(3H. s ), 5.26(2H, s), 7.24-7.27(2H, m), 7.42 (1H, d, J=8.4Hz), 7.44(1H, d, J=2.2Hz), 8.12(1H, dd, J=8.3 and 1. 7Hz). 8.25(1H, s), 8.35(1H, d, 8.4Hz), 8.39(1H, d, 1.4Hz).

# 製造例 4 2 - 2

7-カルボキシ-3-(2, 4-ジクロロベンジル)-4(3H)-キナゾリノ

ン

3-(2,4-ジクロロベンジル)-7-(メトキシカルボニル)-4(3 H)-キナゾリノン(2.00g)を5%水酸化ナトリウム水溶液(20ml)とメタノール(20ml)の混合溶媒中、1時間、加熱還流した。放冷後、反応液に濃塩酸を加え、析出物を濾取し、水(50g)、トルエン(30ml)で洗浄後、乾燥し、目的物(1.50g)白色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6}$ ,  $\delta$  ppm) : 5.25(2H, s), 7.19(1H, d, J=8.4Hz), 7.37(1H, dd, J=8.4 and 2.3Hz), 7.68(1H, d, J=2.1Hz), 8.03(1H, dd, J=8.2 and 1.5Hz), 8.18(1H, s), 8.23(1H, d, J=8.4Hz), 8.58(1H, s).

IR(Nujol): 1724, 1679, 1660cm<sup>-1</sup>.

mp : 244-246°C.

## 製造例 4 3 - 1

ジメチル 2-((2, 4-ジクロロフェニル) アセチルアミノ) テレフタレート

ジメチル 2-アミノテレフタレート(2.09g)、2,4-ジクロロフェニル 酢酸(<math>2.05g)、N, N-ジメチルアミノピリジン(<math>1.32g)、ジシクロヘキシルカルボジイミド(2.22g)をテトラヒドロフラン(20ml)中、室温にて2時間、80 Cにて4時間、攪拌した。放冷後、析出物を濾過により除き、濾液を1N 塩酸にて洗浄した。得られた有機層にクロロホルムを加え、飽和重曹水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、残留物を水とメタノールで洗浄すると、目的物(2.54g)が白色結晶として得られた。

 $^{1}$ H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm) : 3.81(3H, s), 3.86(3H, s), 3.93(2H, s), 7.45 (1H, dd, J=8.3 and 2.1Hz), 7.51(1H, d, J=8.3Hz), 7.73(1H, dd, J=8.2 and 1.7Hz), 7.97(1H, d, J=8. 2Hz), 8.74(1H, d, 1.7Hz), 10.64(1H, s).

#### 製造例 4 3 - 2

2-(2, 4-ジクロロベンジル) - 3-メチル-7-(メチルカルバモイル) - 4(3H) - キナゾリノン

ジメチル 2-((2,4-ジクロロフェニル)アセチルアミノ)テレフタレート(0.96g)、40%メチルアミン水溶液(5ml)をメタノール(20ml)、テトラヒドロフラン(20ml)の混合溶媒中、室温にて1時間、攪拌した。反応液を濃縮後、残留物にメタノール(20ml)、濃塩酸(5ml)を加え、50℃にて30分間攪拌した。反応液を濃縮すると、目的物(0.90g)が白色結晶として得られた。¹H-NMR(CDCl₃,δ ppm):3.05(3H,d,J=4.9Hz),3.56(3H,s),4.28(2H,s),6.24(1H,brs),7.12(1H,d,J=8.4Hz),7.22(1H,dd,J=8.3 and 2.1Hz),7.48(1H,d,J=2.2Hz),7.86(1H,dd,J=8.2 and 1.7Hz),7.90(1H,d,J=1.6Hz),8.32(1H,d,J=8.4Hz).

# 製造例 4 3 - 3

7-カルボキシー2-(2, 4-ジクロロベンジル)-3-メチル-4(3H)-キナゾリノン

2-(2,4-ジクロロベンジル)-3-メチル-7-(メチルカルバモイル)-4(3H)-キナゾリノン(0.88g)を濃硫酸(2.0g)、水(2.0g)の混合液中、<math>100 ℃にて7時間、攪拌した。反応液を放冷後、水(5ml)を加え、析出物を濾取し、メタノールで洗浄し、乾燥すると、目的物(0.69g)が白色結晶として得られた。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6}$ ,  $\delta$  ppm) : 3.58(3H, s), 4.37(2H, s), 7.37-7.44(2H, m), 7.66(1H, d, J=2.0Hz), 7.87(1H, d, J=1.4Hz), 7.94(1H, dd, J=8.2 and 1.6Hz), 8.20(1H, d, J=8.3Hz).

IR(Nujol): 1719, 1676cm<sup>-1</sup>.

mp: 266-271°C.

#### 製造例 4 4 - 1

6-(エトキシカルボニル)-3-(2,4-ジクロロベンジル<math>)-3,4-ジヒドロ-2-メチルキナブリン・塩酸塩

エチル 3-メチルー4-ニトロベンゾエート (2.09g) 、N-ブロモスクシンイミド (2.78g) 、AIBN (0.12g) を四塩化炭素 (10ml) 中、12時間、加熱

還流した。放冷後、析出物を濾過により除き、濾液を濃縮した。残留物に 2, 4 - ジクロロベンジルアミン(2.76g)、炭酸カリウム(2.76g)、トルエン(20 ml)を加え、 1.5 時間、 100 ℃にて加熱攪拌した。放冷後、水で洗浄後、トルエン層に濃塩酸(5ml)を加えた。生じた固体を濾取し、水、トルエンで洗浄後、乾燥すると、エチル 3-(2, 4-ジクロロベンジルアミノ)メチル-4 - ニトロベンゾエート・塩酸塩(2.74g)が粗精製物として得られた。

このものに、ハイドロサルファイトナトリウム(17g)、テトラヒドロフラン(20ml)、エタノール(20ml)、水(80ml)を加え、1時間加熱還流した。放冷後、テトラヒドロフラン層を分離し、濃縮した。残留物(エチル 4ーアミノー3ー(2,4-ジクロロベンジルアミノ)メチルベンゾエートが主成分)に酢酸(20ml)、無水酢酸(20ml)を加え、1時間、100°に加熱した。反応液を濃縮後(エチル 4ーアセチルアミノー3ー(2,4-ジクロロベンジルアミノ)メチルベンゾエートが主成分)、メタノール(20ml)、濃塩酸(5ml)を加え、1時間加熱還流した。濃縮すると、目的物(0.68g)が粗精製物として得られた。製造例 44-2

6-カルボキシー3-(2, 4-ジクロロベンジル)-3, 4-ジヒドロー2-メチルキナゾリン・塩酸塩

6-(x++y)カルボニル)-3-(2,4-y)クロロベンジル)-3,4-yビドロ-2-yチルキナゾリン・塩酸塩(0.68g)を、1.0%水酸化ナトリウム水溶液(5m1)とエタノール(10m1)の混合溶媒中、6.0 Cにて1時間、攪拌した。反応液を放冷後、濃塩酸(5m1)を加え、析出物を濾取し、トルエン、2-yロパノールで洗浄後、乾燥すると、目的物(0.41g)が白色結晶として得られた。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6}$ ,  $\delta$  ppm) : 3.55(3H, s), 4.74(2H, s), 4.90(2H, s), 7.31(1H, d, J=8.3Hz), 7.49 (1H, dd, J=8.4 and 2.2Hz), 7.64(1H, d, J=8.4Hz), 7.71(1H, s), 7.76(1H, d, J=2.0Hz), 7.89(1H, d, J=8.3Hz), 12.96(1H, brs). IR(Nujol) : 1718cm<sup>-1</sup>.

mp: 277℃(分解).

# 製造例 4 5 - 1

ジメチル 2-((2,4-ジクロロベンジル)アミノ)テレフタレート

ジメチル 2-アミノテレフタレート (10.45g)、2,4-ジクロロベンジルクロライド (11.74g)、よう化カリウム (8.33g)、炭酸カリウム (13.82g)を、トルエン (50ml)と水 (30ml)の混合溶媒中、20時間、加熱還流した。放冷後、トルエン (50ml)を加え、析出した黄色結晶を濾取し、水とトルエンで洗浄後、乾燥し、目的物 (7.87g)を得た。さらに、母液を濃縮後、酢酸エチルから第二品 (4.43g)を得た。

 $^{1}$ H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) : 3.88(3H, s), 3.90(3H, s), 7.19-7.27(4H, m), 7.42(1H, d, J=2.0Hz), 7.99(1H, d, J=8.8Hz), 8.20-8.28(1H, m).

#### 製造例 4 5 - 2

ジメチル 2-((N-rセチル)-(2,4-ジクロロベンジル) アミノ) テレフタレート

ジメチル 2-(2, 4-ジクロロベンジル) アミノテレフタレート (12.00g) 、N, N-ジメチルアニリン <math>(7.92g) 、塩化アセチル (5.5ml) を、トルエン (140ml) 中、15時間、<math>50 で加熱した。放冷後、氷、濃塩酸を加え、酸性にし、トルエン層を分離した。トルエン層を分離した後、水、続いて飽和重曹水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、残留物を2-プロパノールから結晶化し、目的物 <math>(8.40g) を白色結晶として得た。

 $^{1}$ H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) : 3.88(3H, s), 3.90(3H, s), 7.19-7.27(4H, m), 7.42(1H, d, J=2.0Hz), 7.99(1H, d, J=8.8Hz), 8.20-8.28(1H, m).

# 製造例 4 5 - 3

2-((N-アセチル)-(2, 4-ジクロロベンジル) アミノ) テレフタル酸ジメチル 2-((N-アセチル)-(2, 4-ジクロロベンジル) アミノ) テレフタレート(2.05g)、10%水酸化ナトリウム水溶液(8.00g)を、メタノール(20ml)中、1時間、60℃で加熱した。放冷後、濃塩酸を加え、酸性に

し、析出固体を濾取した。水 (60ml) で洗浄後、乾燥すると、目的物 (1.87g) が白色結晶として得られた。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6}$  ,  $\delta$  ppm) : 1.73(3H, s), 4.30(1H, d, J=10.30Hz), 5.28(1H, d, J=10.30Hz), 7.37(1H, dd, J=8.3 and 2.0Hz), 7.41(1H, d, J=8.4Hz), 7.52(1H, d, J=2.0Hz), 7.55(1H, s), 7.97-7.99(2H, m).

# 製造例 4 5 - 4

2-((N-rセチル)-(2,4-ジクロロベンジル) アミノ)-1,4-ジカルバモイルベンゼン

2-((N-アセチル)-(2,4-ジクロロベンジル)アミノ)テレフタル酸 (1.80g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール (1.62g)を、テトラヒドロフラン (10ml)中、1時間、室温にて攪拌した。そこへ、<math>25%アンモニア水 (50ml)を添加し、10分間攪拌後、濃縮した。残留物を水、2-プロパノールで洗浄後、乾燥すると、目的物 (1.56g) が白色結晶として得られた。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6} \ , \ \delta \ \text{ppm}) \ : \ 1.80(3\text{H. s}), \ 4.27(1\text{H. d}, \ J=15.75\text{Hz}), \ 5.28(1\text{H. d}, \ J=15.75\text{Hz}), \ 7.37(1\text{H. dd}, \ J=8.4 \ \text{and} \ 2.1\text{Hz}), \ 7.44(1\text{H. d}, \ J=8.4\text{Hz}), \ 7.50(1\text{H. brs}), \ 7.54(1\text{H. d}, \ J=2.1\text{Hz}), \ 7.55(1\text{H. d}, \ J=1.5\text{Hz}), \ 7.59(1\text{H. d}, \ J=8.01(1\text{H. brs}), \ 7.88(1\text{H. d}, \ J=7.9\text{Hz}), \ 8.01(1\text{H. brs}), \ 8.04(1\text{H. brs})$ 

#### 製造例 4 5 - 5

2-((N-アセチル)-(2,4-ジクロロベンジル)アミノ)-1,4-ジカルバモイルベンゼン(1.50g)を、濃塩酸(10ml)とメタノール(30ml)の混合溶媒中、30分間、加熱還流した。濃縮すると、目的物(1.46g)が白色結晶として得られた。

 $^{1}$ H-NMR(DMS0-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm) : 2.70(3H, s), 5.70(2H, s), 7.16(1H, d, J=8.4H z), 7.35(1H, dd, J=8.4 and 2.1Hz), 7.77(1H, brs), 7.86(1H, brs), 8.09(1H

d. J=8.2Hz). 8.32(1H. d. J=8.2Hz). 8.37(1H. brs).

# 製造例 4 5 - 6

7-カルボキシー1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルー4(1H)-キナゾリノン

7-カルバモイル-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-4(1H)-キナゾリノン(1.40g)を、濃硫酸(6ml)と水(6ml)の混合溶媒中、1時間、100℃に加熱した。放冷後、析出固体を濾取、水洗し、乾燥、濃縮すると、目的物(1.46g)が白色結晶として得られた。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6}$ ,  $\delta$  ppm) : 2.54(3H, s), 5.56 (2H, s), 6.94(1H, d, J=8.5 Hz), 7.32(1H, d, J=8.5Hz), 7.74(1H, s), 7.81(1H, d, J=1.9Hz), 7.96(1H, d, J=8.2Hz), 8.20(1H, d, J=8.2Hz).

#### 製造例 4 6-1

4-ブロモメチルー3-二トロ安息香酸メチル

3-ニトロー4-メチル安息香酸メチル(4.147g)、N-プロモスクシンイミド(7.12g )およびAIBN(0.40g )を四塩化炭素(30ml)中、4.2時間、7.0  $^{\circ}$  にて攪拌した。放冷後、不溶物を濾去し、濾液を濃縮すると、目的物を含む油状物(7.40g )が得られた。

## 製造例 4 6 - 2

2-((N-rセチル) rミノメチル) -5-((N-rセチル) カルバモイル) -1-ニトロベンゼン

上記で得た粗製の4-プロモメチル-3-ニトロ安息香酸メチル(7.40g)を25%アンモニア水(140ml)とメタノール(70ml)の混合溶媒中、50℃にて1時間攪拌した。反応液を濃縮後、酢酸(50ml)と無水酢酸(50ml)を加え、30分間、還流した。反応液を放冷後、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、残留物をクロロホルムで洗浄すると、目的物が得られた。

 $^{1}H-NMR(DMSO-d_{6}, \delta ppm)$ : 1.91(3H. s), 2.34(3H, s), 4.57(2H, d, J=5.9H

z), 7.63(1H, d, J=8.3Hz), 8.19(1H, d, J=8.2Hz), 8.48-8.53(2H, m), 11.26(1H, brs).

## 製造例 4 6 - 3

2-((N-rセチル) rミノメチル) -5-((N-rセチル) カルバモイル) アニリン

2-((N-アセチル)アミノメチル)-5-((N-アセチル)カルバモイル)-1-ニトロベンゼン(1.00g)とハイドロサルファイトナトリウム(7.0g)をテトラヒドロフラン(5ml)、エタノール(5ml)および水(20ml)の混合溶媒中、1時間加熱還流した。放冷後、有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、精製すると目的物(1.06g)が得られた。

#### 製造例 4 6 - 4

7-(アセチルカルバモイル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-1,4-ジヒドロ-2-メチルキナブリン・塩酸塩

5-(アセチルカルバモイル)-2-(アセチルアミノメチル)アニリン(1.06g)、炭酸カリウム(1.40g)、よう化カリウム(0.8g)および 2、4-ジクロロベンジルクロリド(1.40g)をジメチルホルムアミド(15ml)と水(10ml)の混合溶媒中、90℃にて15時間、攪拌した。反応液を濃縮後、水を加え、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を濃縮後、メタノール(5ml)と濃塩酸(5ml)を加え、1時間還流した。反応液を濃縮し、薄層クロマトグラフィーにて精製すると、目的物(0.46g)が得られた。

#### 製造例46-5

7-カルボキシー1-(2, 4-ジクロロベンジル)-1, 4-ジヒドロー2-メチルキナゾリン・1/2硫酸塩

7-(アセチルカルバモイル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-1,4 -ジヒドロ-2-メチルキナゾリン・塩酸塩(0.46g)に水(1.2g)、濃硫酸(1.0g)を加え、<math>70で90分間、加熱した。放冷後、氷を加え、析出固体を濾取

# 製造例 4 7 - 1

1-(2, 4-ジクロロベンジル)-7-(エトキシカルボニル)-3-メチル-2(1H)-キノキサリノン

エチル 4-アミノ-3-(2, 4-ジクロロベンジルアミノ) ベンゾエート (1.90g)、ピルビン酸メチル (0.55ml) を、トルエン (15ml) 中、1時間、加熱還流した。反応液を濃縮し、残留物を、メタノールで洗浄後、乾燥し、目的物 (0.50g) を黄色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6} \ , \ \delta \ \text{ppm}) \ : \ 1.28(3\text{H, t. J=7.2Hz}), \ 2.53(3\text{H, s}), \ 4.28(2\text{H, quartet.}, \ J=7.1\text{Hz}), \ 5.49(2\text{H, s}), \ 6.99(1\text{H, d. J=8.6Hz}), \ 7.27\ (1\text{H, dd, J=8.4 and 2.1Hz}), \ 7.63(1\text{H, s}), \ 7.76(1\text{H, d. J=2.1Hz}), \ 7.84-7.91(1\text{H, m}).$ 

# 製造例 4 7 - 2

7-カルボキシ-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-3-メチル-2(1H)-キノキサリノン

1-(2,4-ジクロロベンジル)-7-(エトキシカルボニル)-3-メチル-2(1H)-キノキサリノン(0.50g)を5%水酸化ナトリウム水溶液(3g)とメタノール(20ml)の混合溶媒中、1時間、加熱還流した。放冷後、反応液に濃塩酸(4ml)、水(10ml)を加え、析出物を濾取し、水(30g)で洗浄後、乾燥し、目的物(0.36g)を黄色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6}$ ,  $\delta$  ppm) : 2.52(3H, s), 5.47(2H, s), 6.92(1H, d, J=8.4H z), 7.26(1H, dd, J=8.4 and 2.0Hz), 7.62(1H, s), 7.76(1H, d, J=2.0Hz), 7.89(1H, m).

#### 製造例 4 8 - 1

1-(2, 4-ジクロロベンジル)-7-(エトキシカルボニル)-2, 3(1

H. 4H) -キノキサリンジオン

エチル 4-アミノ-3-(2,4-ジクロロベンジルアミノ) ベンゾエート (1.53g)、ジメチルアニリン (0.71g) のトルエン溶液に、二塩化蓚酸 (0.51ml) を加えた。室温にて 1.5 時間、攪拌した後、反応液に氷を加えた。トルエン層を分離した後、6 N塩酸で洗浄した。トルエン層を濃縮し、残留物をメチル t- ブチルエーテルで洗浄後、乾燥し、目的物 (1.03g) を白色結晶として得た。  $^1$  H-NMR  $(DMSO-d_6,\delta)$  ppm (1.24(3H,t,J=7.2Hz),4.21(2H,quartet.J=7.1Hz),5.34(2H,s),7.24-7.32 <math>(3H,m),7.30(1H,d,J=2.1Hz),7.73(1H,d,J=8.3 and 1.7Hz),7.75(1H,d,J=2.1Hz),12.38(1H,brs).

# 製造例 4 8 - 2

1-(2, 4-ジクロロベンジル)-7-(エトキシカルボニル)-4-メチル-2, 3(1H, 4H)-キノキサリンジオン

1-(2,4-ジクロロベンジル)-7-(エトキシカルボニル)キノキサリン-2,3-ジオン(0.90g)、よう化メチル(0.49g)、炭酸カリウム(0.63g)を、アセトン(20ml)中、2時間、加熱還流した。放冷後、反応液を濃縮し、残留物を、水(150ml)、メチル <math>t-ブチルエーテル(100ml)で洗浄後、乾燥し、目的物(0.84g)を白色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6}$ ,  $\delta$  ppm) : 1.25(3H, t, J=7.1Hz), 3.59(3H, s), 4.23(2H, quartet., J=7.1Hz), 5.37(2H, s), 7.24 (1H, d, 8.5Hz), 7.30(1H, dd, J=8.5 and 2.1Hz), 7.42(1H, d, J=1.6Hz), 7.56(1H, d, J=8.6Hz), 7.76(1H, d, J=2.1Hz), 7.80(1H, dd, J=8.6 and 1.6Hz).

#### 製造例48-3

7- カルボキシー 1- (2, 4- ジクロロベンジル) - 4- メチルー 2, 3 (1 H, 4 H) - キノキサリンジオン

1-(2,4-ジクロロベンジル)-7-(エトキシカルボニル)-4-メチル-2,4(1H,4H)-キノキサリンジオン(0.80g)を3%水酸化ナトリウム水溶液(10g)とメタノール(15g)の混合溶媒中、1時間、加熱還流した。

放冷後、反応液に濃塩酸 (4ml)、水 (10ml) を加え、析出物を濾取し、水 (50 g)、メチル tーブチルエーテル (30ml) で洗浄後、乾燥し、目的物 (0.56g) を黄色結晶として得た。

 $^{1}$ H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm) : 3.59 (3H, s), 5.35(2H, s), 7.20(1H, d, J=8.5 Hz), 7.29(1H, dd, J=8.5 and 2.2Hz), 7.41(1H, d, J=1.6Hz), 7.54(1H, d, J=8.7Hz), 7.76(1H, d, J=2.2Hz), 7.80(1H, dd, J=8.6 and 1.7Hz).

IR(Nujol): 1716, 1681, 1659cm<sup>-1</sup>.

mp: 320-322°C.

#### 製造例 4 9 - 1

4-(2, 4-ジクロロベンジル) - 3-(エトキシカルボニル) - 5-エチルイミダゾ <math>[1, 2-b] ピラゾール

特開平5-163267号公報開示の方法により得られたエチル 3-(エトキシカルボニル) -5-エチルイミダゾ [1, 2-b] ピラゾール (0.348g) の N. N-ジメチルホルムアミド溶液に水素化ナトリウム (60%油性、0.100g) を 加え、室温で30分撹拌した。反応液に塩化2,4-ジクロロベンジル (0.870g) を加え、室温で6時間撹拌した。反応液を濃縮乾固して得られた残さを酢酸エチルに溶かし、有機層を水洗、乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液 : クロロホルム/酢酸エチル=2/1) で精製することにより、目的物 (0.510g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.19-1.25(6H, m), 2.45(2H, q), 4.18(2H, q, J=7.1Hz), 5.73(2H, s), 6.57(1H, d, J=8.4Hz), 7.12(1H, dd, J=8.4 and 2.0Hz), 7.18(1H, s), 7.41(1H, d, J=2.0Hz), 8.02(1H, s).

#### 製造例 4 9 - 2

3-カルボキシー4-(2, 4-ジクロロベンジル)-5-エチルイミダゾ [1, 2-b] ピラゾール

4-(2, 4-ジクロロベンジル)-3-(エトキシカルボニル)-5-エチルイミダゾ [1, 2-b] ピラゾール <math>(0.510g) から目的物 (0.445g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm) : 1.13(3H, dt, J=7.3 and 1.7Hz), 2.45(2H, q, J=7.3Hz), 5.75(2H, s), 6.50(1H, d, J=8.3Hz), 7.34(1H, d, J=8.4Hz), 7.66(2 H, d, J=8.3Hz), 7.83(1H, s), 11.82(1H, brs).

## 製造例50-1

p- アミノベンゾニトリル(2.00 g)、メルドラム酸(2.56 g)、オルトギ酸エチル(2.76 g)およびエタノール(10 ml)の混合物を浴温 120  $^{\circ}$  に加熱してエタノールを留去した。得られた橙色固体に酢酸エチルを加え粉末化した後、濾取して酢酸エチルで洗浄し、目的物(3.28g)を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.77 (6H, s), 7.34 (2H, d, J= 8 Hz), 7.73 (2H, d, J= 8 Hz). 8.67 (1H, d, J= 15 Hz), 11.24 (1H, br).

#### 製造例50-2

4 -ヒドロキシー6 -キノリンカルボニトリル

ビフェニル(10 ml) とジフェニルエーテル(30 ml) の混合物を 250°Cに加熱し、5-(4-)アノフェニルアミノ) メチリデン-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-4, 6-ジオン(3.28 g) を加えてそのまま1 時間攪拌した。反応混合物を攪拌しながら80°Cまで放冷し、ヘキサン(100 ml)を加えて氷浴下 0.5時間攪拌した。生じた固体を濾取し、ヘキサンで洗浄して、目的物(1.86g)を黄褐色粉末として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(DMSO-d_{6})$ : 6.15 (1H, d, J= 7 Hz), 7.67 (1H, d, J= 8 Hz), 7.96-8. 04 (2H, m), 8.42 (1H, d, J= 4 Hz).

# 製造例50-3

4-クロロー6-キノリンカルボニトリル

氷冷下攪拌しながら内温 5-7℃で DMF(9 ml)にオキシ塩化リン (0.518 ml) を加え、室温で 0.5時間攪拌した。氷冷下攪拌しながら4 ーヒドロキシー6 ーキノリンカルボニトリル (860 mg) を加え、同温で1 時間攪拌した。1 N 水酸化ナト

リウム水溶液(18 ml) を加え室温で10分間攪拌した後、濾取、水洗し、薄褐色粉末を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒 クロロホルムーメタノール=50/1) で精製して、目的物(800mg)を淡黄色粉末として得た。 <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 7.62 (1H, d, J= 7 Hz), 7.93 (1H, d, J= 8 Hz), 8.23 (1H, d, J= 8 Hz), 8.65 (1H, d, J= 4 Hz), 8.92 (1H, d, J= 7 Hz).

# 製造例50-4

4 -メトキシー6 -キノリンカルボン酸メチルエステル

4 ークロロー6 ーキノリンカルボニトリル (910 mg) のメタノール (50 ml) 懸 濁液に氷浴下攪拌しながら濃硫酸 (5 ml) をゆっくり滴下した。この混合物を15 時間加熱還流した後、濃硫酸 (10 ml) を加えさらに24時間加熱還流した。氷冷下炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて塩基性とした後、クロロホルムで一回抽出した。有機層を水、飽和食塩水で一回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に濃縮乾固し白色固体を得た。これをIPE で粉末化して、目的物 (910 mg)を白色粉末として得た。

 $^{1}$ H-NMR(CDC1<sub>3</sub>): 3.98 (3H, s), 4.08 (3H, s), 6.80 (1H, d, J= 7 Hz), 8.05 (1H, d, J= 8 Hz), 8.29 (1H, d, J= 8 Hz), 8.83 (1H, d, J= 7 Hz), 8.97 (1 H, d, J= 4 Hz).

# 製造例50-5

4 -ブロモー6 -キノリンカルボン酸メチルエステル

4 ーメトキシー6 ーキノリンカルボン酸メチルエステル (910 mg) の DMF (7 ml) 溶液に氷浴下攪拌しながら三臭化リン(1.57 ml) を加えた。DMF(7 ml) を追加し 80 ℃で 3時間加温した。反応液に水(50 ml) を加え、ついで1 N 水酸化ナトリウム水溶液で弱塩基性として生成した沈殿を濾取した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 クロロホルムーメタノール=100 /0 -10 0 /1 )により精製して、目的物 (420 mg) を黄色粉末として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$ : 4.03 (s, 3H), 7.78 (1H, d, J= 7 Hz), 8.15 (1H, d, J= 8 Hz), 8.36 (1H, d, J= 8 Hz), 8.77 (1H, d, J= 7 Hz), 8.95 (1H, d, J= 4 Hz)

## 製造例50-6

4 - (4 - フェニルフェニルオキシ) - 6 - キノリンカルボン酸

60% 水素化ナトリウム(38 mg) をジメチルイミダゾリノン(1 ml) 中に懸濁させ、水冷下攪拌しながら4 ーフェニルフェノール(160 mg) を加えてそのまま 0.5時間攪拌した。水冷下に 4 ーブロモー6 ーキノリンカルボン酸メチルエステル(100 mg) を加え、100 ℃で 5時間、さらに140 ℃で 3時間攪拌した。反応液に水(10 ml)を加え、酢酸エチルで一回抽出した。水相を1 N 塩酸でpH 4とし、生じた固体を濾取して、目的物(73 mg)を淡褐色粉末として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(DMSO-d_{6})$ : 6.78 (1H, d, J= 7 Hz), 7.37-7.53 (5H, m), 7.72 (2H, d, J= 8 Hz), 7.84 (2H, d, J= 8 Hz), 8.11 (1H, d, J= 8 Hz), 8.82 (1H, d, J= 7 Hz), 8.97 (1H, s).

## 製造例50-7

4 - プロモー6 - キノリンカルボン酸

4 ープロモー6 ーキノリンカルボン酸メチルエステル (6.00 g) をメタノール (60 ml)とテトラヒドロフラン (40 ml)に溶解し、室温で攪拌しながら1 N 水酸 化ナトリウム水溶液(30 ml) を加えてそのまま 3時間攪拌した後、1 N 水酸化ナトリウム水溶液(20 ml) を追加して 2時間加熱還流した。1 N 塩酸を加えて pH 4 とした後、生成した固体を爐取して水およびエーテルで洗浄し4 ープロモー6 ーキノリンカルボン酸 (4.65 g) を白色粉末として得た。

 $^{1}$ H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 8.06 (1H, d, J= 7 Hz), 8.18 (1H, d, J= 8 Hz), 8.30 (1 H, d, J= 8 Hz), 8.77 (1H, s), 8.83 (1H, d, J= 7 Hz).

#### 製造例50-8

製造例 50-6 と同様にして、4-7 ロモー6-4 ノリンカルボン酸(731 mg)から、目的物(1.04 g)を白色粉末として得た。

 $^{1}H-NMR(DMSO-d_{6})$ : 5.49 (2H. s). 7.26 (1H. d. J= 7 Hz). 7.35-7.51 (3H. m

), 7.64-7.79 (6H, m), 8.04 (1H, d, J= 8 Hz), 8.21 (1H, d, J= 8 Hz), 8.80 (1H, s), 8.86 (1H, d, J= 7 Hz).

### 製造例51-1

3-(4-フェニルベンジル)-2-メチルベンゾ [b] チオフェン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例1-1と同様にして、2-メチルベンゾ[b] チオフェン-5-カルボン酸メチルエステル(200mg) から目的物(263mg) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.52(3H. s), 3.87(3H. s), 7.39-7.51(3H. m), 7.63-7.72(4H. m), 7.84(1H. d. J=8Hz), 7.92-7.97(2H. m), 8.00(1H. dd. J=2, 8Hz), 8.30(1H. s)

## 製造例51-2

3-((4-フェニルフェニル) メチル) -2-メチルベンゾ [b] チオフェン <math>-5-カルボン酸メチルエステル

製造例 1-2 と同様にして、3-(4-7) に 3-(4-7) に 3-(4-7)

 $^{1}$ H-NMR(CDC1 $_{3}$ ): 2.55(3H, s), 3.90(3H, s), 4.23(2H, s), 7.20-7.24(2H, m), 7.28-7.57(7H, m), 7.80(1H, d, J=8Hz), 7.92(1H, dd, J=2, 8Hz), 8.30(1 H. s)

#### 製造例51-3

3-((4-フェニルフェニル)メチル)-2-メチルベンゾ [b] チオフェン -5-カルボン酸

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 2.59(3H, s), 4.23(2H, s), 7.23-7.34(3H, m), 7.42(2H, t, J=7Hz), 7.52-7.61(4H, m), 7.83(1H, d, J=8Hz), 7.92(1H, d, J=8Hz), 8.

20(1H, s)

#### 製造例52-1

3-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンゾ[b] チオフェン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例 16-2 と同様にして、2-メチルベンゾ [b] チオフェン-5-カルボン酸メチルエステル(200mg) から目的物(220mg) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.40(3H, s), 3.89(3H, s), 7.38-7.52(4H, m), 7.80(1H, d . J=8Hz), 8.00(1H, d, J=8Hz), 8.52(1H, s)

# 製造例52-2

3-((2-クロロフェニル) ヒドロキシメチル) -2-メチルベンゾ [b] チオフェン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例 35-5 と同様にして、3-(2-) ロロベンゾイル) -2- メチルベンゾ [b] チオフェン -5- カルボン酸メチルエステル(207mg) から目的物(189mg) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.52(3H. s). 3.89(3H. s). 6.51(1H. s). 7.20-7.38(3H. m), 7.68(1H, dd, J=2, 8Hz). 7.76(1H. dd. J=2, 8Hz). 7.90(1H. s). 8.51(1H. s)

#### 製造例52-3

3-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンゾ [b] チオフェン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例 35-6 と同様にして、3-((2-)0 ロロフェニル)ヒドロキシメチル) -2-3 チルベンゾ [b] チオフェン -5-3 カルボン酸メチルエステル(170 mg) から目的物(162mg) を白色結晶として得た。

 $^{1}$ H-NMR(CDC1 $_{3}$ ): 2.47(3H, s), 3.89(3H, s), 4.26(2H, s), 6.69(1H, d. J=7 Hz), 7.02(1H, t, J=7Hz), 7.13(1H, t, J=7Hz), 7.42(1H, d. J=7Hz), 7.82(1H, d. J=8Hz), 7.93(1H, d. J=8Hz), 8.17(1H, s)

#### 製造例52-4

3 - (2-クロロベンジル) - 2 - メチルベンゾ [b] チオフェン- 5 - カルボン酸

製造例 4-7 と同様にして、3-(2-2) ロロベンジル)-2-3 チルベンゾ [b] チオフェン-5- カルボン酸メチルエステル(145mg) から目的物(137mg) を白色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6})$  : 2.52(3H, s), 4.27(2H, s), 6.80(1H, d, J=7Hz), 7.17(1 H, t, J=7Hz), 7.23(1H, t, J=7Hz), 7.51(1H, d, J=8Hz), 7.83(1H, dd, J=2, 8Hz), 8.02(1H, d, J=8Hz), 8.04(1H, s)

# 製造例53-1

3-二トロー4-プロピル安息香酸

製造例39-1と同様にして、4-プロピル安息香酸(25.0g)と発煙硝酸(60ml)から目的物(31.0g)を白色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3}$ ,  $\delta$  ppm): 1.02(3H, t, J=7.4Hz), 1.67-1.76(2H, m), 2.94(2 H, t, J=7.8Hz), 7.49(1H, d, J=8.0Hz), 8.22(1H, dd, J=8.0 and 1.7Hz), 8.5 9(1H, d, J=1.8Hz).

### 製造例53-2

3-アミノー4-プロピル安息香酸メチル

3-ニトロー4-プロピル安息香酸(31.0g)に硫酸(1.0g)とメタノール(300m1)を加え、2.4時間、加熱還流した。放冷後、反応液に5.% P d-C(0.60g)を加え、水素(常圧)雰囲気下にて6時間、攪拌した。反応液をセライト濾過後、濃縮し、残留物に飽和重曹水でを加え、トルエンにて抽出した。トルエン層を硫酸ナトリウムにて乾燥後、濃縮すると目的物(28.7g)が褐色油状物として得られた。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3}$ ,  $\delta$  ppm): 1.00(3H, t, J=7.4Hz), 1.62-1.71(2H, m), 2.50(2 H, t, J=7.7Hz), 3.72(2H, brs), 3.88(3H, s), 7.09(1H, d, J=7.8Hz), 7.34(1 H, d, J=1.7Hz), 7.39(1H, dd, J=7.8 and 1.7Hz).

# 製造例53-3

3-エチルー6-(メトキシカルボニル)-1H-インダゾール

3-アミノー4ープロピル安息香酸メチル(5.07g)の酢酸(150ml)溶液に、亜硝酸ナトリウム(2.07g)の水(5ml)溶液を5分間で滴下した。20分間攪拌後、濃縮し、残留物にトルエンと飽和重曹水を加えた。分離したトルエン層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残留物を放置すると、部分的に固化した。固体をヘキサンにより洗浄後、乾燥すると目的物(2.44g)が褐色固体として得られた。

 $^{1}$ H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) : 1.43(3H, t. J=7.6Hz), 3.04(2H, quartet, J=7.6Hz), 3.97(3H, s), 7.75(1H, dd, J=8.4 and 0.8Hz), 7.81(1H, dd, J=8.4 and 1.3Hz), 8.19(1H, d, J=0.9Hz).

# 製造例53-4

1-(2, 4-ij) 1-(2, 4-ij)

製造例 39-5 と同様にして、3-x+n-6-(y+2) カルボニル) -1 H-1 H-1

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3}$ ,  $\delta$  ppm): 1.42(3H, t. J=7.6Hz), 3.04(2H, quartet, J=7.6Hz), 3.94(3H, s), 5.65(2H, s), 6.56(1H, d. J=8.4Hz), 7.07(1H, dd, J=8.4 and 2.0Hz), 7.43(1H, d, J=2.1Hz), 7.76(1H, d, J=8.4Hz), 7.81(1H, dd, J=8.4 and 1.0Hz), 8.05(1H, d, J=1.0Hz).

# 製造例53-5

製造例 39-6 と同様にして、未精製の1-(2,4-i)クロロベンジル) -3-x チルー6-(メトキシカルボニル) -1 H- インダゾール(3.70g )から目的物(2.10g )を褐色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6}$ ,  $\delta$  ppm): 1.29(3H. t. J=7.6Hz), 2.94(2H. quartet. J=7.5Hz), 5.73(2H. s), 6.77(1H. d. J=8.4Hz), 7.33(1H. dd. J=8.4 and 2.0Hz), 7.65-7.69(2H. m), 7.87(1H. d. J=8.4Hz), 8.23(1H. s).

# 製造例54-1

6-カルバモイルー3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン

GB205177Aの記述に従い合成した3-ブロモ-4-(2,4-ジクロロフェニル)-2-ブタノン(2.14g)と6-アミノニコチンアミド(2.10g)をジメチルホルムアミド(5ml)中、100℃にて64時間、攪拌した。反応液を濃縮後、残留物を水、トルエンで洗浄後、乾燥し、目的物(2.00g)の粗精製物を褐色固体として得た。この物はこれ以上精製することなく、次の工程に用いた。製造例54-2

6-カルボキシー3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン

6-カルバモイルー3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン(2.00g)の粗精製物を濃硫酸(8.0g)と水(8.0g)中、100°Cにて1時間、攪拌した。反応液を放冷後、氷を加え、析出物を濾取後、水で洗浄、乾燥し、目的物(1.50g)の粗精製物を褐色固体として得た。この物はこれ以上精製することなく、次の工程に用いた。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6}$ ,  $\delta$  ppm) : 2.31(3H, s), 4.45(2H, s), 6.88(1H, d, J=8.4H z), 7.30(1H, dd, J=8.3 and 2.1Hz), 7.56(1H, d, J=8.8Hz), 7.61-7.66(1H, m), 7.67(1H, d, J=2.2Hz), 8.63(1H, s).

#### 製造例 5 5

2-メチル-3H-イミダゾ [4,5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例 26-2 と同様にして、5-プロモー2-メチルー3H-イミダゾ [4 . 5-b] ピリジン (1.06g) から目的物 (330mg) を白色結晶として

得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.80(3H, s), 4.03(3H, s), 8.07(2H, d, J=8Hz) 製造例 5 6 - 1

製造例14-2と同様にして、2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステルから目的物(70mg)を白色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$  : 2. 62(3H, s), 4. 00(3H, s), 5. 72(2H, s), 6. 50(1H, d, J=8 Hz), 7. 07(1H, t, J=8Hz), 7. 43(1H, d, J=8Hz), 8. 17(2H, q, J=8Hz).

製造例 5 6 - 2

3-((3-)2-(3-)2

製造例14-2と同様にして、2-メチル-3 H-イミダゾ [4,5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(106 mg)から目的物(111 mg

)を白色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$ : 2.68(3H. s), 4.03(3H. s), 5.88(2H. s), 7.35-7.48(2H. m), 7.68(1H. d. J=8Hz), 7.83(1H. d. J=8Hz), 8.04(1H. d. J=8Hz), 8.16(1H. d. J=8Hz).

製造例 5 7 - 1

3-(2, 3-ジクロロベンジル) -2-メチル-3H-イミダゾ <math>[4, 5-b] 1 ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4-7 と同様にして、3-(2, 3-9) クロロベンジル) -2-4 チル -3 H -4 ミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5- カルボン酸メチルエステル(6 3 m g)から目的物(5 5 m g)を白色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(DMSO-d_{6})$  : 2.52(3H, s), 5.65(2H, s), 6.46(1H, d, J=8Hz), 7.25(1 H, t, J=8Hz), 7.63(1H, d, J=8Hz), 8.02(1H, d, J=8Hz), 8.16(1H, d, J=8Hz)

# 製造例 5 7 - 2

3-((3-)000ペンゾ [b] チオフェン-2-4ル)メチル)-2-メチル -3 H-4ミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4-7 と同様にして、3-((3-0) ロロベンゾ [b] チオフェン-2 -4 ルパン酸メチル) -2- メチル-3 H -4 ミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5- カルボン酸メチルエステル(95 mg)から目的物(82 mg)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 2.65(3H, s), 5.90(2H, s), 7.42-7.55(2H, m), 7.81(1H, d, J=8Hz), 7.93(1H, d, J=8Hz), 8.02(1H, d, J=8Hz), 8.13(1H, d, J=8Hz). 製造例 5.8-1

3-((2-クロロ-4-フェニルフェニル)メチル)-2-メチルベンゾ [b] 1 チオフェン-5-カルボン酸メチルエステル

3-(4-) ロモー 2- クロロベンジル) -2- メチルベンゾ [b] チオフェン -5- カルボン酸メチルエステル(484 mg)から目的物(288 mg)を白色結晶として得た。

## 製造例 5 8 - 2

製造例 4-7 と同様にして、3-((3-2)-4-2) エニルフェニル)メチル) -2-3 チル(2.7.3 mg) から、目的物(2.3.7 mg)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 2.55(3H, s), 4.31(2H, s), 6.84(1H, d, J=8Hz), 7.32-7.48(4H, m), 7.62-7.66(2H, m), 7.81(1H, s), 7.83(1H, d, J=8Hz), 8.08(1H, s).

# 製造例59

3-クロロベンゾ [b] チオフェン-2-メチレンクロリド

製造例14-1と同様にして、3-0ロロベンゾ [b] チオフェン-2-メタノール(200mg)から、目的物(220mg)を白色結晶として得た。

 $^{1}H-NMR(CDC1_{3}): 4.92(2H, s), 7.39-7.50(2H, m), 7.78-7.83(2H, m).$ 

# 製造例60-1

製造例 390-5 と同様にして、6-(メトキシカルボニル)-3-メチルー1 H-インダゾール(<math>0.475g)、60%水素化ナトリウム(0.10g) および臭化 2- クロロー 4- フェニルベンジル(0.70g)から、目的物(1.10g)の粗精製物を得た。この物は精製することなく、次の工程に用いた。  $^{1}$ H-NMR(CDC1 $_{3}$ ,  $\delta$  ppm):2.64(3H,s), 3.94(3H,s), 5.73(2H,s), 6.74(1H,d,J=8.1Hz), 7.31(1H,dd,J=8.1and1.8Hz), 7.33-7.38(1H,m), 7.42(2H,t,J=7.5Hz), 7.50-7.53(2H,m), 7.64-7.67(2H,m), 7.74(1H,d,J=8.4Hz), 7.82(1H,dd,J=8.4and1.3Hz), 8.13(1H,s).

# 製造例60-2

6- カルボキシー 1-(2- クロロー 4- フェニルベンジル)-3- メチルー 1 H - インダゾール

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d_6}$ ,  $\delta$  ppm) : 2.67(3H, s), 5.77(2H, s), 6.91(1H, d, J=8.1H z), 7.37(1H, t, J=7.3Hz), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.54(1H, dd, J=8.2 and 1 .7Hz), 7.65(2H, d, J=7.5Hz), 7.67-7.71(1H, m), 7.77(1H, d, J=1.7Hz), 7.84(1H, d, J=8.4Hz), 8.28(1H, s).

#### 製造例61-1

製造例 390-5 と同様にして、6-(メトキシカルボニル)-3-メチルー1H-インダゾール(<math>0.63g)、60%水素化ナトリウム(0.13g)および塩化 4- ブロモー2- クロロベンジル(1.30g)から目的物(2.00g)の粗精製物を得た。この物は精製することなく、次の工程に用いた。

# 製造例61-2

1-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-6-カルボキシ-3-メチル-1H -インダゾール

製造例 390-6 と同様にして、未精製の1-(4-) ロモー2- クロロベンジル) -6-( メトキシカルボニル) -3- メチルー1 H - インダゾール (2.00g) から目的物 (1.00g) を得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6}$ ,  $\delta$  ppm) : 2.50(3H, s), 5.70(2H, s), 6.77(1H, d, J=8.4H z), 7.46(1H, dd, J=8.3 and 2.0Hz), 7.68(1H, dd, J=8.4 and 1.0Hz), 7.77(1 H, d, J=2.0Hz), 7.82(1H, d, J=8.5Hz), 8.24(1H, s).

## 製造例62-1

3-(4-プロモー2-クロロベンゾイル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルベンゾ (b) フラン

製造例 31-2 と同様にして、5-( メトキシカルボニル)-2- メチルベンゾ(b) フラン(1.90g)、4- ブロモー2- クロロベンゾイルクロリド(2.80g) および塩化アルミニウム(2.67g) から目的物(3.09g) を淡黄色結晶として得た。

 $^{1}$ H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) : 2.43(3H, s), 3.924(3H, s), 7.31(1H, d, J=8.2Hz), 7.49(1H, d, J=8.6Hz), 7.59(1H, d, J=8.1Hz), 7.70(1H, d, J=1.4Hz), 8.0 5(1H, d, J=8.5Hz), 8.28(1H, s).

# 製造例62-2

製造例31-3と同様にして、3-(4-ブロモ-2-クロロベンゾイル)-

5-(メトキシカルボニル)-2-メチルベンゾ〔b〕フラン(3.09g)から目的物(4.00g)を主成分とする淡黄色油状物を得た。このものは精製することなく、次工程に用いた。

 $^{1}$ H-NMR(CDC1<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) : 2.40(3H, s), 3.89(3H, s), 4.01(2H, s), 6.89(1H, d, J=8.5Hz), 7.25(1H, d, J=8.3Hz), 7.42(1H, d, J=8.7Hz), 7.57(1H, d, J=1.9Hz), 7.94(1H, dd, J=8.5 and 1.5Hz), 7.98(1H, s).

## 製造例62-3

3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-5-(メトキシカルボニル)-2--メチルベンゾ (b) フラン

未精製の3-(4-)でロモー2-(2-)のロベンジル)-5-(3-)のルボニル)-2-(3-)のエタノール(3-(3-)0の3-(4-0)0の3

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3}$  ,  $\delta$  ppm) : 2.44(3H, s), 3.89(3H, s), 4.12(2H, s), 7.09-8.09(11H, m).

#### 製造例62-4

5-カルボキシー3-(2-クロロー4-フェニルベンジル)-2-メチルベンゾ [b] フラン

製造例 31-4 と同様にして、未精製の 3-(2-0) ロロー 4-0 ェニルベンジル) -5-( メトキシカルボニル) -2- メチルベンゾ〔b〕 フラン(3.5 0g)から、目的物(1.22g)が淡黄色結晶として得られた。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6}, \delta \text{ ppm})$  : 2.48(3H, s), 4.15(2H, s), 7.30(1H, d, J=8.1H

z), 7.36(1H. t, J=7.3Hz), 7.44(2H. t, J=7.6Hz), 7.56(1H. dd. J=8.0 and 1.9Hz), 7.57(1H. d, J=8.6Hz), 7.66(2H. d, J=7.4Hz), 7.75(1H. d, J=1.9Hz), 7.82(1H. dd, J=8.6 and 1.7Hz), 7.95(1H. d, J=1.5Hz).

# 製造例63

製造例 31-4 と同様にして、3-(4-7) ロモー 2-9 ロロベンジル) -5 - (メトキシカルボニル) -2- メチルベンゾ〔b〕 フラン(1. 15g)から、目的物(0. 67g)が淡黄色結晶として得られた。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6}$ ,  $\delta$  ppm): 2.44(3H. s), 4.08(2H. s), 7.18(1H. d, J=8.3 Hz), 7.47(1H. dd, J=8.3 and 2.0Hz), 7.56(1H. d. J=8.5Hz), 7.74(1H. d, J=2.1Hz), 7.82(1H. dd, J=8.6 and 1.7Hz), 7.89(1H. d, J=1.6Hz).

# 製造例64-1

3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステルおよび<math>1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例 14-2と同様にして、2-xチル-1 H-1 H-1 H-1 H-1 Y Y 1 H-1 H-

 $3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル: <math>^{1}$ H-NMR(CDCl $_{3}$ ): 2.53(3H, s), 3.99(3H, s), 5.63(2H, s), 6.60(1H, d, J=8Hz), 7.10(1H, dd, J=8 and 2Hz)

, 7.47(1H, d. J=2Hz), 8.07(1H, d. J=8Hz), 8.14(1H, d. J=8Hz). Mass(ESI) : m/e 350 (M+H)<sup>+</sup>

- 1 (2, 4 ジクロロベンジル) 2 メチル 1 H イミダゾ <math>(4, 5 b)
- 〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル: 'H-NMR(CDC1₃): 2.64(3H, s),
- 4.02(3H, s), 5.41(2H, s), 6.43(1H, d, J=8Hz), 7.14(1H, dd, J=8 and 2Hz)
- . 7.50(1H, d, J=2Hz), 7.54(1H, d, J=8Hz), 8.08(1H, d, J=8Hz).

 $Mass(ESI) : m/e 350 (M+H)^{+}$ 

# 製造例64-2

3 - (2.4 - 900 -

〕ピリジン-5-カルボン酸

製造例4-7と同様にして、3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル

- 3 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (2
- . 17g) から目的物(1.98g) を白色粉末として得た。

 $^{1}H-NMR(DMSO-d_{6})$ : 2.51(3H, s), 5.60(2H, s), 6.60(1H, d, J=8Hz), 7.32(1H)

, d, J=8Hz), 7.76(1H, s), 8.00(1H, d, J=8Hz), 8.13(1H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/e 334 (M-H)

#### 製造例65-1

2-クロロー4-(チオフェン-2-イル)ベンジルアルコール

製造例11-2と同様にして、4-ブロモ-2-クロロベンジルアルコール(

- 500mg) と2-チオフェンボロン酸(318mg) から目的物(196mg
- )を淡黄色油状物として得た。

#### ¹H-NMR(CDCl<sub>3</sub>):

1.93(1H. t. J=8Hz), 4.79(2H, d. J=8Hz), 7.09(1H. t. J=3Hz),

7. 29-7. 34(2H, m), 7. 46-7. 54(2H, m), 7. 61(1H, s).

#### 製造例65-2

2-クロロ-1-((メタンスルホニルオキシ)メチル)-4-(チオフェン-2-イル)ベンゼン

製造例 1 4 - 1 と同様にして、2 - クロロ-4 - (チオフェン-2 - イル) ベンジルアルコール (196 mg) から目的物を得た。精製せずにそのまま次の反応に用いた。

# 製造例65-3

3-[2-クロロ-4-(チオフェン-2-イル)ベンジル]-2-メチル-3 H-イミダゾ[4,5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステルおよび1 -[2-クロロ-4-(チオフェン-2-イル)ベンジル]-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例 14-2 と同様にして、2-x チルー 3 Hーイミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5- カルボン酸メチルエステル(148 m g)と2- クロロー1- ((x タンスルホニルオキシ)メチル)-4- (チオフェン-2- イル)ベンゼン(210 m g)から 3- [2- クロロー4- (チオフェン-2- イル)ベンジル〕-2-x チルー 3 Hーイミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5- カルボン酸メチルエステルをアモルファス(120 m g)として、1- [2- クロロー4- (チオフェン-2- イル)ベンジル〕-2-x チルー1 Hーイミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5- カルボン酸メチルエステルをアモルファス(86 m g)として得た。3- [2- クロロー4- (チオフェン-2- イル)ベンジル〕-2-x チルー3 Hーイミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5- カルボン酸メチルエステル:

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$  : 2.58(3H, s), 4.00(2H, s), 5.69(2H, s), 6.65(1H, d, J=8Hz), 7.08(1H, t, J=4Hz), 7.25-7.36(3H, m), 7.69(1H, d, J=2Hz), 8.08(1H, d, J=8Hz), 8.16(1H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/z 398 (M+1)

1-[2-クロロー4-(チオフェン-2-イル)ベンジル]-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル:

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$  : 2.68(3H, s), 4.01(2H, s), 5.45(2H, s), 6.50(1H, d, J=8Hz), 7.09(1H, t, J=4Hz), 7.28-7.39(3H, m), 7.58(1H, d, J=8Hz), 7.70(1H, b r s), 8.08(1H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/z 398 (M+1)

製造例65-4

製造例 4-2 と同様にして、3-(2-2) ロロー 4-(5+7) エン・ 2-4 ル ( 3-2 ンジル) -2-3 チルー 3 Hーイミダゾ (4, 5-b) ピリジン -5- カルボン酸メチルエステル(70 mg)から目的物(61 mg)を無色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6})$  : 2.53(3H, s), 5.62(2H, s), 6.60(1H, d, J=8Hz), 7.14(1H, t, J=4Hz), 7.49(1H, d, J=8Hz), 7.59(2H, d, J=4Hz), 7.87(1H, d, J=2Hz), 8.01(1H, d, J=8Hz), 8.14(1H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/z 382 (M-1)

mp 247-248 °C

製造例 6 6 - 1

3-[2-クロロ-4-(5-クロロチオフェン-2-イル) ベンジル] -2-メチル-3H-イミダゾ <math>[4,5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

 $^{1}$ H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.56(3H, s), 3.99(2H, s), 5.69(2H, s), 6.64(1H, d, J=8Hz), 6.89(1H, t, J=4Hz), 7.06(1H, d, J=4Hz), 7.22(1H, d, J=8Hz), 7.58(1H,

s). 8.08(1H. d. J=8Hz), 8.16(1H. d. J=8Hz).

Mass(ESI) : m/z 432 (M+1)

### 製造例 6 6 - 2

製造例 4-7 と同様にして、3-(2-2) ロロー 4-(5-2) ロロチオフェン-2-4 ルンジル(2-2) ルンジル(2-2) というがい (3-2) というが (3-2) というが (3-2) というが (3-2) を無色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6})$  : 2.53(3H, s), 5.62(2H, s), 6.59(1H, d, J=8Hz), 7.18(1 H, d, J=4Hz), 7.42(1H, d, J=8Hz), 7.49(1H, d, J=4Hz), 7.87(1H, s), 8.01(1H, d, J=8Hz), 8.14(1H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/z 416 (M-1)

mp 242-243 ℃

#### 製造例67-1

2-クロロー4-ビニルベンジルアルコール

製造例 11-1 と同様にして、4-プロモ-2-クロロベンジルアルコール(2.0g)およびトリブチル(ビニル)スズ(3.32g)から目的物(1.23g)を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.91(1H, t, J=7Hz), 4.78(2H, d, J=7Hz), 5.30(1H, d, J=10Hz), 5.76(1H, d, J=16Hz), 6.65(1H, dd, J=16, 10Hz), 7.30(1H, d, J=8Hz), 7.39-7.47(2H, m).

# 製造例67-2

2-クロロ-1-((メタンスルホニルオキシ)メチル)-4-ビニルベンゼン 製造例14-1と同様にして、2-クロロ-4-ビニルベンジルアルコール(600mg)から目的物を得た。精製せずにそのまま次の反応に用いた。

製造例67-3

3-(2-2-1)-4-1ビニルベンジル)-2-xチル-3H-1 (2-2 (4 (5-b) ピリジン-5-1 (2-2 (4 (2-2 ) -1 (2-2 ) -1 (2-2 ) -1 (2-2 ) -1 (2-2 ) ピリジン-5-1 (2-2 ) パボン酸メチルエステル

製造例 14-2 と同様にして、2-x チルー 3 Hーイミダゾ〔4, 5-b〕ピリジンー5- カルボン酸メチルエステル(4 7 8 m g)と2- クロロー1- ((x タンスルホニルオキシ)メチル)-4- ビニルベンゼン(6 7 8 m g)から、3- (2- クロロー4- ビニルベンジル)-2- メチルー3 Hーイミダゾ〔4, 5-b〕ピリジンー5- カルボン酸メチルエステルを淡黄色結晶(3 8 7 m g)として、1- (2- クロロー4- ビニルベンジル)-2- メチルー1 Hーイミダゾ〔4, 5-b〕ピリジンー5- カルボン酸メチルエステルをアモルファス(2 6 4 m g)として得た。

3-(2-2)00-4-ビニルベンジル)-2-メチル-3 H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル:  $^{1}$ H-NMR(CDC1 $_{3}$ ): 2.53(3H,s), 4.00(2H,s), 5.30(1H,d,J=10Hz), 5.67(2H,s), 5.73(1H,d,J=16Hz), 6.56-6.67(2H,m), 7.13(1H,d,J=8Hz), 7.47(1H,d,J=2Hz), 8.07(1H,d,J=8Hz), 8.16(1H,d,J=8Hz).

Mass(ESI) : m/z 342 (M+1)

mp 185-186 ℃

 $1-(2-2000-4-ビニルベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル: <math>^{1}$ H-NMR(CDCl $_{3}$ ): 2.66(3H,s), 4.01(2H,s), 5.34(1H,d,J=10Hz), 5.43(2H,s), 5.76(1H,d,J=16Hz), 6.47(1H,d,J=10Hz), 6.61(1H,dd,J=16,10Hz), 7.15(1H,d,J=8Hz), 7.50(1H,s), 7.56(1H,d,J=8Hz), 8.08(1H,d,J=8Hz).

Mass(ESI) : m/z 342 (M+1)

製造例 6 7 - 4

5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$ : 1.20(3H, d, J=8Hz), 2.53(3H, s), 2.60(2H, q, J=8Hz), 3. 99(3H, s), 5.65(2H, s), 6.53(1H, d, J=8Hz), 6.92(1H, d, J=8Hz), 7.28(1H, s), 8.05(1H, d, J=8Hz), 8.14(1H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/z 344 (M+1)

mp 172-173 ℃

製造例 6 7 - 5

3-(2-2-1)-4-1 エチルベンジル)-2-3+1 3 H - イミダゾ〔4,5-b〕 ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4-7 と同様にして、3-(2-2) ロロー 4-x チルベンジル) -2-x メチルー 3H-4 ミダゾ〔4, 5-b〕 ピリジンー 5-x カルボン酸メチルエステル (209mg) から目的物 (61mg) を淡黄色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(DMSO-d_{6})$ : 1.14(3H, d, J=8Hz), 2.50(3H, s), 2.59(2H, q, J=8Hz), 5.59(2H, s), 6.45(1H, d, J=8Hz), 7.06(1H, d, J=8Hz), 7.14(1H, s), 8.00(1H, d, J=8Hz), 8.12(1H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/z 328 (M-1)

mp 194-196 ℃

#### 製造例68

3-(2-2-1) -(2-2-

製造例 4-7 と同様にして、3-(2-2) ロロー 4-1 ビニルベンジル) -2-1 メチルー 3 Hーイミダゾ〔4, 5-1 ピリジンー 5-1 カルボン酸メチルエステル (150 mg) から目的物 (128 mg) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 2.51(3H, s), 5.32(1H, d, J=10Hz), 5.60(2H, s), 5.89(1 H, d, J=16Hz), 6.54(1H, d, J=8Hz), 6.70(1H, dd, J=16, 10Hz), 7.32(1H, d, J=8Hz), 7.71(1H, s), 8.01(1H, d, J=8Hz), 8.14(1H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/z 326 (M-1)

mp 229-230 ℃

#### 製造例69-1

2-2 ロロー1ー((メタンスルホニルオキシ)メチル)ー4ーメチルベンゼン製造例14-1と同様にして、2-2 ロロー4ーメチルベンジルアルコール(259mg)から目的物(383mg)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.35(3H, s), 2.98(3H, s), 5.31(2H, s), 7.11(1H, d, J=8Hz), 7.26(1H, s), 7.36(1H, d, J=8Hz).

### 製造例69-2

3-(2-0) -(2-0)

5-b) ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル:  $^1H-NMR(CDC1_3)$  : 2.29(3H. s), 2.51(3H. s), 3.99(3H. s), 5.64(2H. s), 6.51(1H. d. J=8Hz), 6.90(1H. d. J=8Hz), 7.24(1H. s), 8.05(1H. d. J=8Hz), 8.13(1H. d. J=8Hz).

 $Mass(ESI) : m/e 330 (M+H)^+$ 

1-(2-クロロ-4-メチルベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ〔4,

5-b) ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル: ¹H-NMR(CDCl₃): 2.32(3H

, s), 2.65(3H, s), 4.01(3H, s), 5.40(2H, s), 6.41(1H, d. J=8Hz), 6.94(1H

, d, J=8Hz), 7.28(1H, s), 7.54(1H, d, J=8Hz). 8.06(1H, d, J=8Hz).

 $Mass(ESI) : m/e 330 (M+H)^{+}$ 

製造例69-3

3-(2-2-1) -(2-2-1

5-b] ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4-7 と同様にして、3-(2-2) ロロー4-3 チルベンジル) -2-3 メチルー 3 H -4 ミダゾ〔4, 5-b〕 ピリジンー5-3 ルボン酸メチルエステル (6 8 m g) から目的物 (9 8 m g) を白色粉末として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6})$  : 2.26(3H, s). 2.49(3H, s). 5.59(2H, s). 6.41(1H, d, J=8Hz), 7.02(1H, d, J=8Hz), 7.39(1H, s). 8.00(1H, d, J=8Hz), 8.11(1H, d, J=8Hz).

 $Mass(ESI) : m/e 314 (M-H)^-$ 

製造例70-1

4-プロモ-1- ((tert-ブチルジフェニルシリルオキシ) メチル) -2

4-プロモー2-クロロベンジルアルコール(14.48g)のN,N-ジメチルホルムアミド(72m1)溶液に氷冷下イミダゾール(5.34g)および tert-ブチルクロロジフェニルシラン(19.8g)を加え、1時間撹拌した。反応液に水を加え生成物をヘキサンで2回抽出した。有機層をまとめて水、飽和重曹水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒

を留去したのちシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン)により、目的物(29.22g)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.10(9H, s), 4.75(2H, s), 7.32-7.50(8H, m), 7.55-7.72(5 H, m).

# 製造例70-2

1 - ((tert-ブチルジフェニルシリルオキシ) メチル) - 2 - クロロ- 4 - (n-ペンチル) ベンゼン

窒素気流下削状マグネシウム(438mg)にテトラヒドロフラン(5m1)を加え、4-プロモー((tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)メチル)-2-クロロベンゼン(7.92g)のテトラヒドロフラン(10m1)溶液を少量滴下した。反応が開始したのを確認したのち反応溶液をテトラヒドロフラン(6.5m1)で希釈し、60 ℃に加熱して残りの原料を45分間かけて滴下した。滴下終了後反応溶液をさらに30分間加熱還流し、4-((tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)メチル)-3-クロロフェニルマグネシウムプロミドのテトラヒドロフラン溶液(約0.6M)を得た。

続いて、窒素気流下臭化銅・ジメチルスルフィド錯体(62mg)のヘキサメチルホスホリックトリアミド(0.3ml) 懸濁液に1-ヨードペンタン(910mg)を加え60℃に加熱した。ここに上で得られた4-((tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)メチル)-3-クロロフェニルマグネシウムブロミドのテトラヒドロフラン溶液(5ml)を未反応のマグネシウムを除いたのち10分間かけて滴下した。滴下終了後反応溶液を2時間加熱還流した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え生成物をヘキサンで3回抽出した。有機層をまとめて水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去したのちシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン)により目的物(914mg)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 0.89(3H, t, J=7Hz), 1.11(9H, s), 1.22-1.40(4H, m), 1.52 -1.68(2H, m), 2.52-2.62(2H, m), 4.80(2H, s), 7.07-7.16(2H, m), 7.31-7.48 (6H, m), 7.61(1H, d, J=8Hz), 7.64-7.74(4H, m), 7.64-7.74(4H, m).\_ 製造例 7 0 - 3

2-クロロ-4- (n-ペンチル) ベンジルアルコール

氷冷下1-((tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)メチル)-2-クロロ-4-(n-ペンチル)ベンゼン(890mg)のテトラヒドロフラン(4.5m1)溶液にフッ化テトラブチルアンモニウム/テトラヒドロフラン溶液(1.0M,2.4m1)を加え2時間撹拌した。反応液に水を加え生成物を酢酸エチルで3回抽出した。有機層をまとめて希塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去したのちシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=7/1)で精製し、目的物(345mg)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 0.88(3H, t, J=7Hz), 1.21-1.41(4H, m), 1.51-1.66(2H, m), 1.90(1H, br t, J=7Hz), 2.51-2.63(2H, m), 4.74(2H, d, J=7Hz), 7.08(1H, d, J=8Hz), 7.19(1H, s), 7.35(1H, d, J=8Hz).

# 製造例70-4

#### 製造例70-5

3-(2-2) 2-4-(n-2) 2-2

製造例 14-2 と同様にして、2-メチル-1 H-イミダゾ〔4, 5\_-b〕 ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(230 m g)と2-クロロ-1-((メタンスルホニルオキシ)メチル)-4-(n-ペンチル)ベンゼン(440 m g)から、3-(2-クロロー(n-ペンチル)ベンジル)-2-メチル-3 H-イミダゾ〔4, 5-b〕 ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(147 m g)と1-(2-クロロ-4-(n-ペンチル)ベンジル)-2-メチル-1 H-イミダゾ〔4, 5-b〕 ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(176 m g)を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 0.88(3H, t, J=7Hz), 1.19-1.40(4H, m), 1.48-1.64(2H, m), 2.48-2.59(2H, m), 2.53(3H, s), 3.99(3H, s), 5.65(2H, s), 6.52(1H, d, J=8Hz), 6.90(1H, d, J=8Hz), 7.25(1H, s), 8.07(1H, d, J=8Hz), 8.14(1H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/e 386 (M+H)+

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 0.88(3H, t, J=7Hz), 1.19-1.40(4H, m), 1.50-1.64(2H, m), 2.49-2.61(2H, m), 2.65(3H, s), 4.01(3H, s), 5.40(2H, s), 6.42(1H, d, J=8Hz), 6.93(1H, d, J=8Hz), 7.29(1H, s), 7.55(1H, d, J=8Hz), 8.07(1H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/e 386 (M+H)+

製造例70-6

3-(2-2-4-(n-3)-4-(n-3)-4-3) ベンジル) -2-3+4-3+4-4 ダゾ [4,5-b] ピリジン-5-3+4-4

製造例 4-7 と同様にして、3-(2-2) ロロー 4-(n-2) ペンジル) -2-3 チルー 3 Hーイミダゾ〔4, 5-b〕 ピリジンー 5- カルボン酸メ

チルエステル(1 3 5 m g)から目的物(1 1 9 m g)を白色粉末として得た。 ¹H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 0.84(3H. t, J=7Hz), 1.13-1.37(4H. m), 1.43-1.60(2H. m ), 2.44-2.60(2H. m), 2.50(3H. s), 5.58(2H. s), 6.45(1H. d, J=8Hz), 7.03(1H. d, J=8Hz), 7.39(1H. s), 8.01(1H. d, J=8Hz), 8.12(1H. d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/e 370 (M-H)

# 製造例71-1

1 - ((tert-ブチルジフェニルシリルオキシ) メチル) - 2 - クロロ- 4 - イソブチルベンゼン

製造例 70-2 と同様にして、4-プロモ-1-((tert-プチルジフェニルシリルオキシ)メチル)-2-クロロベンゼンとヨウ化イソブチルから目的物 (1.644g, 76%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 0.90(6H, d, J=7Hz). 1.10(9H, s). 1.75-1.96(1H, m). 2.44(2H, d, J=7Hz). 4.80(2H, s). 7.03-7.11(2H, m). 7.30-7.46(6H, m). 7.56-7.74(5H, m).

# 製造例71-2

2-クロロー4-イソブチルベンジルアルコール

製造例70-3と同様にして、1-((tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)メチル)-2-クロロ-4-イソブチルベンゼン(1.71g)から目的物(568mg)を無色油状物として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$ : 0.90(6H, d, J=7Hz), 1.74-1.95(1H, m), 1.18(1H, br t, J=7Hz), 2.44(2H, d, J=7Hz), 4.75(2H, d, J=7Hz), 7.05(1H, d, J=8Hz), 7.16(1H, s), 7.35(1H, d, J=8Hz).

# 製造例71-3

2-クロロー4-イソブチル-1-((メタンスルホニルオキシ)メチル)ベンゼン

製造例14-1と同様にして、2-2000-4-イソブチルベンジルアルコール (293mg) から目的物 (458mg) を無色油状物として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$  : 0.90(6H, d, J=7Hz), 1.75-1.96(1H, m), 2.48(2H, d, J=7Hz), 3.00(3H, s), 5.31(2H, s), 7.09(1H, d, J=8Hz), 7.22(1H, s), 7.39(1H, d, J=8Hz).

## 製造例71-4

3-(2-)000-4-イソブチルベンジル)-2-メチル-3 H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステルおよび1-(2-)000-4-イソブチルベンジル)-2-メチル-1 H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例 14-2 と同様にして、2- メチル-1 H-1 H-1 H-1 H-1 Y 1 H-1 H-

3-(2-2-1)-4-4-1 3ー (2-2-1)-4-1 3ー (2-2-1)-1 3ー

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 0.88(6H, d. J=7Hz), 1.71-1.90(1H, m), 2.40(2H, d. J=7Hz), 2.52(3H, s), 3.99(3H, s), 5.64(2H, s), 6.53(1H, d. J=8Hz), 6.87(1H, d. J=8Hz), 7.21(1H, s), 8.05(1H, d. J=8Hz), 8.13(1H, d. J=8Hz).

 $Mass(ESI) : m/e 372 (M+H)^{+}$ 

1-(2-2-1)-4-4-1 1 -(2-2-1)-4-1 1 -(2-2-2-1)-4-1 1 -(2-2-2-1)-4-1 1 -(2-2-2-1)-4-1 1 -(2-2-2-1)-4-1 1 -(2-2-2-1)-4-1 1 -(2-2-2-1)-4-1 1 -(2-2-2-1)-4-1 1 -(2-2-2-1)-4-1 1 -(2-2-2-1)-4-1 1 -(2-2-2-1)-4-1 1 -(2-2-2-1)-4-1 1 -(2-2-2-1)-4-1 1 -(2-2-2-1)-4-1 1 -(2-2-2-1)-4-1 1 -(2-2-2-1)-4-1 1 -(2-2-2-1)-4-1 1 -(2-2-2-1)-4-1 1 -(2-2-2-1)-1 1 -(2-2-2-1)-1 1 -(2-2-2-1)-1 1 -(2-2-2-1)-1 1

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 0.88(6H, d J=7Hz), 1.71-1.92(1H, m), 2.42(2H, d J=7Hz), 2.65(3H, s), 4.00(3H, s), 5.41(2H, s), 6.41(1H, d, J=8Hz), 6.90(1H, d, J=8Hz), 7.24(1H, s), 7.55(1H, d, J=8Hz), 8.07(1H, d, J=8Hz).

 $Mass(ESI) : m/e 372 (M+H)^{+}$ 

### 製造例71-5

3-(2-2-1) 3-

製造例 4-7 と同様にして、3-(2-2) ロロー 4-4 ソブチルベンジル) -2-3 チルー 3 Hーイミダゾ [4, 5-b] ピリジンー 5- カルボン酸メチルエステル (116 mg) から目的物 (122 mg) を白色粉末として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d_6})$  : 0.82(6H, d, J=7Hz), 1.68-1.89(1H, m), 2.42(2H, d, J=7Hz), 2.50(3H, s), 5.59(2H, s), 6.44(1H, d, J=8Hz), 7.01(1H, d, J=8Hz), 7.36(1H, s), 8.00(1H, d, J=8Hz), 8.12(1H, d, J=8H).

 $Mass(ESI) : m/e 356 (M-H)^{-}$ 

#### 製造例72-1

1 - ((tert-ブチルジフェニルシリルオキシ) メチル) - 2 - クロロ- 4 - (シクロヘキシルメチル) ベンゼン

製造例 70-2 と同様にして、4-プロモ-1-((tert-プチルジフェニルシリルオキシ)メチル)-2-クロロベンゼンとヨウ化シクロヘキシルメチルから目的物 (797mg, 56%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 0.82-1.75(11H. m), 1.11(9H. s), 2.45(2H. d. J=7Hz), 4.7 9(2H. s), 7.03-7.11(2H. m), 7.31-7.48(6H. m), 7.61(1H. d. J=8Hz), 7.63-7.73(4H. m).

#### 製造例72-2

2-クロロ-4-(シクロヘキシルメチル)ベンジルアルコール

製造例70-3と同様にして、1-((tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)メチル)-2-クロロ-4-(シクロヘキシルメチル)ベンゼン(1.03g)から目的物(378mg)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 0.82-1.74(11H, m), 1.87(1H, br t, J=7Hz), 2.44(2H, d, J=7Hz), 4.74(2H, d, J=7Hz), 7.04(1H, d, J=8Hz), 7.15(1H, s), 7.34(1H, d, J=8Hz)

J=8Hz).

製造例72-3

2-クロロ-4-(シクロヘキシルメチル)-1-((メタンスルホニルオキシ)メチル)ベンゼン

製造例 14-1 と同様にして、2-2 ロロー4-( シクロヘキシルメチル)ベンジルアルコール(365mg)から目的物(543mg)を無色油状物として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$ : 0.80-1.75(11H, m), 2.46(2H, d, J=7Hz), 2.99(3H, s), 5.3 0(2H, s), 7.08(1H, d, J=8Hz), 7.20(1H, s), 7.38(1H, d, J=8Hz).

製造例72-4

3-(2-2-1)-4-(9-2-1)-4-(9-2-1)-3-(1-2-1)-4-(9-2-1)-3-(1-2-1)-4-(9-2-1)-4-

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 0.80-1.74(11H, m), 2.40(2H, d, J=7Hz), 2.53(3H, s), 3.9 9(3H, s), 5.64(2H, s), 6.52(1H, d, J=8Hz), 6.86(1H, d, J=8Hz), 7.21(1H, s), 8.05(1H, d, J=8Hz), 8.13(1H, d, J=8Hz).

 $Mass(ESI) : m/e 412 (M+H)^{+}$ 

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 0.80-1.75(11H, m), 2.43(2H, d, J=7Hz), 2.65(3H, s), 4.0 1(3H, s), 5.04(2H, s), 6.40(1H, d, J=8Hz), 6.89(1H, d, J=8Hz), 7.56(1H, d, J=8Hz), 8.07(1H, d, J=8Hz).

 $Mass(ESI) : m/e 412 (M+H)^{+}$ 

製造例72-5

製造例 4-7 と同様にして、3-(2-2) ロロー 4-(2) ローキシルメチル ) ベンジル) -2- メチルー 3 H - イミダゾ [4, 5-b] ピリジンー 5- カルボン酸メチルエステル(156 mg)から目的物(180 mg)を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 0.78-1.68(11H, m), 2.42(2H, d, J=7Hz), 2.50(3H, s), 5.58(2H, s), 6.44(1H, d, J=8Hz), 7.00(1H, d, J=8Hz), 7.35(1H, s), 8.01(1H, d, J=8Hz), 8.13(1H, d, J=8Hz).

 $Mass(ESI) : m/e 396 (M-H)^{-}$ 

製造例73-1

製造例70-1と同様にして、4-プロモー2-クロロベンジルアルコール(4.42g)から目的物(6.10g)を無色油状物として得た。

¹H-NMR(CDC1₃): 0.12(6H, s), 0.95(9H, s), 4.71(2H, s), 7.37-7.50(3H, m).

製造例73-2

4-((tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)-3-クロロベンズ

## アルデヒド

窒素気流下4ープロモー1ー((tertーブチルジメチルシリルオキシ)メチル)-2-クロロベンゼン(4.03g)のテトラヒドロフラン(10m1)溶液に-60 ℃でn ープチルリチウム/ヘキサン溶液(1.6M,8.3m1)を加え45分間撹拌した。反応液をいったん0℃まで昇温したのち再び-40 ℃に冷却し、1 ーホルミルピペリジン(1.63g)を3分間かけて滴下した。その後反応液を0 ℃まで2時間かけて昇温した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え生成物をヘキサンで2回抽出した。有機層をまとめて希塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去したのちシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=30/1)により、目的物(2.49g)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 0.16(6H, s), 0.98(9H, s), 4.83(2H, s), 7.70-7.86(3H, m), 9.96(1H, s).

Mass(ESI) : m/e 283 (M-H)-

## 製造例73-3

 $(E) - 1 - ((tert - \vec{j} + \vec{$ 

窒素気流下4-((tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)-3-クロロベンズアルデヒド(571mg)およびベンジルホスホン酸ジエチルエステル(502mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(2m1)混合溶液に室温で水素化ナトリウム(鉱物油中70%、81mg)を加え40℃で2時間撹拌した。反応液に水を加え生成物をエーテルで3回抽出した。有機層をまとめて水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去したのちシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=50/1)により、目的物(448mg)を無色油状物として得た。

 $^{1}$ H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 0.14(6H, s), 0.97(9H, s), 4.80(2H, s), 7.03(1H, d, J=16 Hz), 7.10(1H, d, J=16Hz), 7.26-7.58(8H, m).

# 製造例73-4

製造例70-3と同様にして、(E)-1-((tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)-2-クロロ-4-(2-フェニルエテニル)ベンゼン(745mg)から目的物(422mg)を白色粉末として得た。

 $^{1}H-NMR(CDCl_{3})$ : 1.91(1H. br t, J=7Hz), 4.79(2H, d, J=7Hz), 7.02(1H. d, J=16Hz), 7.12(1H, d, J=16Hz), 7.24-7.55(8H, m).

### 製造例73-5

製造例 14-1 と同様にして、(E) -2- クロロ-4- (2-フェニルエテニル) ベンジルアルコール (412mg) から目的物 (583mg) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 3.01(3H, s), 5.34(2H, s), 7.02(1H, d, J=16Hz), 7.14(1H, d, J=16Hz), 7.27-7.61(8H, m).

#### 製造例73-6

製造例 14-2 と同様にして、2-メチル-1 H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(250 m g)と(E)-2-クロロー1-((メタンスルホニルオキシ)メチル)-4-(2-フェニルエテニル)ベンゼン(518 m g)から(E)-3-(2-クロロ-4-(2-フェニルエテニル)ベンジル)-2-メチル-3 H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(163 m g)と(E) -1-(2-クロロ-4-(

2-フェニルエテニル) ベンジル) -2-メチル-1 H-イミダゾ〔4,5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(194mg)を白色粉末として得た。

(E) -3-(2-0ロロー 4-(2-0) エニルエテニル)ベンジル) -2-メチルー 3 H - 1 H - 1 MR(CDC1 $_3$ ): 2.54(3H. 2.54(3

 $Mass(ESI) : m/e 418 (M+H)^{+}$ 

(E) -1-(2-0ロロー4-(2-フェニルエテニル) ベンジル) -2-メチルー1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル :  $^1$ H-NMR(CDC1<sub>3</sub>) : 2.65(3H, s), 4.01(3H, s), 5.44(2H, s), 6.48(1H, d, J=8 Hz), 6.97(1H, d, J=16Hz), 7.10(1H, d, J=16Hz), 7.19-7.64(8H, m), 8.08(1H, d, J=8Hz).

 $Mass(ESI) : m/e 418 (M+H)^{+}$ 

製造例73-7

製造例 4-7 と同様にして、(E) -3-(2-2) ロロー 4-(2-2) エテニル)ベンジル) -2-3 チルー 3 H -4 ミダゾ〔4, 5-b〕 ピリジンー 5- カルボン酸メチルエステル(1 5 8 m g)から目的物(1 4 9 m g)を白色 粉末として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6})$  : 2.52(3H, s), 5.63(2H, s), 6.59(1H, d, J=8Hz), 7.16-7. 48(6H, m), 7.53-7.63(2H, m), 7.84(1H, s), 8.01(1H, d, J=8Hz), 8.14(1H, d, J=8Hz).

 $Mass(ESI) : m/e 402 (M-H)^{-}$ 

製造例74-1

2-クロロー4-ヒドロキシ安息香酸

4-アミノ-2-クロロ安息香酸(10.01g)を12.5%硫酸(400m1)に70℃に加熱して均一に溶かしたのち氷冷した。この懸濁液に8℃以下で亜硝酸ナトリウム水溶液(4.24g/水12m1)を5分間かけて滴下した。5分後この溶液を80℃の水(500m1)中に徐々に注ぐと激しく発泡して赤色溶液になった。反応溶液をさらに80℃で1時間撹拌した。放冷したのち生成物をエーテルで3回抽出した。有機層をまとめて希塩酸、水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去したのち少量のジイソプロピルエーテルを加えて結晶化させ目的物(6.32g)を橙色粉末として得た。

 $^{1}H-NMR(DMSO-d_{6})$ : 6.79(1H. dd. J=8 and 2Hz), 6.88(1H. d. J=2Hz), 7.77(1 H. d. J=8Hz).

 $Mass(ESI) : m/e 171 (M-H)^{-}$ 

製造例74-2

4-ベンジルオキシー2-クロロ安息香酸ベンジルエステル

2-2ロロー4ーヒドロキシ安息香酸(695mg)のN, Nージメチルホルムアミド(3.5m1)溶液に炭酸カリウム(1.67g)および臭化ベンジル(1.73g)を加え室温で14時間撹拌した。反応液に1N塩酸を加え生成物をエーテルで3回抽出した。有機層をまとめて水、飽和重曹水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去したのちジイソプロピルエーテル/ヘキサンから再結晶し、目的物(1.13g)を淡黄色粉末として得た。

 $^{1}$ H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 5.09(2H, s), 5.32(2H, s), 6.87(1H, dd. J=8 and 2Hz), 7.05(1H, d, J=2Hz), 7.29-7.50(10H, m), 7.91(1H, d, J=8Hz).

 $Mass(ESI) : m/e 353 (M+H)^{+}$ 

製造例74-3

4-ベンジルオキシー2-クロロ安息香酸

4 - ベンジルオキシー 2 - クロロ安息香酸ベンジルエステル(1. 1\_2 g)にエタノール(8. 8 m 1)、1, 4 - ジオキサン(2. 2 m 1)、1 N水酸化ナトリウム水溶液(4. 7 m 1)を加え 7 0 ℃で 1. 5 時間撹拌した。溶媒を留去したのち残渣に水を加えて溶かしエーテルで洗浄した。この水層を 1 N塩酸で酸性にし、析出した沈殿を濾取して目的物(8 1 0 m g)を淡黄色粉末として得た。¹H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 5.20(2H, s), 7.06(1H, dd, J=8 and 2Hz), 7.18(1H, d, J=2Hz), 7.29-7.50(5H, m), 7.82(1H, d, J=8Hz).

 $Mass(ESI) : m/e 261 (M-H)^{-}$ 

### 製造例74-4

4-ベンジルオキシー2-クロロベンジルアルコール

窒素気流下4-ベンジルオキシ-2-クロロ安息香酸(788mg)のテトラヒドロフラン(7.9ml)溶液に室温でボラン・ジメチルスルフィド錯体(10.0M,0.6ml)を滴下し2.5時間加熱還流した。反応液を室温まで放冷したのち1N塩酸(1.5ml)を注意深く滴下し30分間撹拌した。反応液に水を加え生成物を酢酸エチルで3回抽出した。有機層をまとめて飽和重曹水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し目的物(778mg)を白色粉末として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$ : 1.83(1H, br t, J=7Hz), 4.70(2H, d, J=7Hz), 5.05(2H, s), 6.88(1H, dd, J=8 and 2Hz), 7.01(1H, d, J=2Hz), 7.28-7.46(6H, m).

### 製造例74-5

4-ベンジルオキシー2-クロロベンジルクロリド

製造例 14-1 と同様にして、4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジルアルコール (523 mg) から目的物 (639 mg) を無色油状物として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$ : 4.67(2H, s), 5.05(2H, s), 6.87(1H, dd, J=8 and 2Hz), 7.02(1H, d, J=2Hz), 7.28-7.44(6H, m).

### 製造例74-6

3-(4-ベンジルオキシー2-クロロベンジル)-2-メチルー3H-イミダ

ゾ  $\{4, 5-b\}$  ピリジンー5-カルボン酸メチルエステルおよび1-(4-ベンジルオキシー2-クロロベンジル) -2-メチルー1 H-イミダゾ  $\{4, 5-$ b} ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例 14-2 と同様にして、2-メチル-1 H-1 H-

3-(4-ベンジルオキシー2-クロロベンジル)-2-メチルー<math>3H-イミダ ゾ  $\{4,5-b\}$  ピリジンー5-カルボン酸メチルエステル:

 $^{1}$ H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.53(3H, s), 4.00(3H, s), 5.01(2H, s), 5.62(2H, s), 6.6 3(1H, d, J=8Hz), 6.72(1H, dd, J=8 and 2Hz), 7.06(1H, d, J=2Hz), 7.30-7.4 2(5H, m), 8.04(1H, d, J=8Hz), 8.13(1H, d, J=8Hz).

 $Mass(ESI) : m/e 422 (M+H)^{+}$ 

1-(4-ベンジルオキシー2-クロロベンジル)-2-メチルー<math>1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンー5-カルボン酸メチルエステル:

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$ : 2.66(3H, s), 4.01(3H, s), 5.02(2H, s), 5.38(2H, s), 6.48(1H, d, J=8Hz), 6.75(1H, dd, J=8 and 2Hz), 7.08(1H, d, J=2Hz), 7.28-7.47(5H, m), 7.54(1H, d, J=8Hz), 8.06(1H, d, J=8Hz).

Mass(ESI):  $m/e 422 (M+H)^+$ 

#### 製造例74-7

3-(4-ベンジルオキシー2-クロロベンジル)-2-メチルー<math>3H-イミダゾ $\{4,5-b\}$ ピリジンー5-カルボン酸

製造例 4-7 と同様にして、3-(4-x) ジルオキシー 2-2 ロロベンジル) -2-x チルー 3 Hーイミダゾ〔4, 5-b〕 ピリジンー 5-2 カルボン酸メチ

ルエステル (1 1 6 mg) から目的物 (1 1 0 mg) を白色粉末として得た。 'H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 2.39(3H, s), 5.08(2H, s), 5.51(2H, s), 6.41(1H, d, J=8Hz), 6.88(1H, dd, J=8 and 2Hz), 7.23(1H, d, J=2Hz), 7.28-7.45(5H, m), 7.85(2H, s).

 $Mass(ESI) : m/e 406 (M-H)^-$ 

# 製造例75-1

3-(2-2)000-4-メトキシベンジル)-2-メチル-3 H-イミダゾ〔4 , 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステルと1-(2-2000-4-メトキシベンジル)-2-メチル-1 H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例 14-2 と同様にして、2-メチル-1 H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(145 mg)と2-クロロ-4-メトキシベンジルブロミド(215 mg)から、3-(2-クロロ-4-メトキシベンジル)-2-メチル-3 H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(62 mg)と1-(2-クロロ-4-メトキシベンジル)-2-メチル-1 H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(62 mg)を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.52(3H, s), 3.77(3H, s), 4.00(3H, s), 5.61(2H, s), 6.6 5(2H, s), 6.97(1H, s), 8.04(1H, d, J=8Hz), 8.12(1H, d, J=8Hz).

 $Mass(ESI) : m/e 346 (M+H)^{+}$ 

1-(2-クロロー4-メトキシベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ〔45-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル:

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>): 2.65(3H, s), 3.78(3H, s), 4.01(3H, s), 5.38(2H, s), 6.5 1(1H, d, J=8Hz), 6.68(1H, dd, J=8 and 2Hz), 7.00(1H, d, J=2Hz), 7.54(1H, d, J=8Hz), 8.04(1H, d, J=8Hz).

 $Mass(ESI) : m/e 346 (M+H)^{+}$ 

製造例75-2

3-(2-2-1) 3-

製造例 4-7 と同様にして、3-(2-0) ロロー 4-x トキシベンジル) -2 - x

 $^{1}\text{H-NMR}(DMSO-d_{6})$  : 2.50(3H, s), 3.55(3H, s), 5.53(2H, s), 6.58(1H, d, J=8Hz), 6.81(1H, dd, J=8 and 2Hz), 7.13(1H, d, J=2Hz), 7.99(1H, d, J=8Hz), 8.11(1H, d, J=8Hz).

 $Mass(ESI) : m/e 330 (M-H)^{-}$ 

製造例76-1

2-クロロー4-イソプロポキシ安息香酸イソプロピルエステル

製造例 74-2 と同様にして、2-2 ロロー4-2 ドロキシ安息香酸(500 mg)とヨウ化イソプロピル(1.18g)から目的物(839mg)を淡褐色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.36(12H, m), 4.59(1H, m), 4.59(1H, m), 5.24(1H, m), 6. 78(1H, d, J=8Hz), 6.93(1H, s), 7.82(1H, d, J=8Hz).

製造例76-2

2-クロロー4-イソプロポキシベンジルアルコール

米冷下2-クロロー4-イソプロポキシ安息香酸イソプロピルエステル(675mg)のエーテル(6.8ml)溶液に水素化リチウムアルミニウム(100mg)を加えそのまま2時間撹拌した。この反応液に氷冷下水(0.8ml)、1N水酸化ナトリウム水溶液(0.8ml)、水(2.4ml)を順に滴下したのち室温で30分間撹拌、さらにエーテル、水を加え有機層を分離した。水層からさらに生成物をエーテルで抽出し、有機層をまとめて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し目的物(513mg)を茶色油状

物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.32(6H, d, J=6Hz), 1.97(1H, t, J=6Hz), 4.52(1H, m), 4. 70(2H, d, J=6Hz), 6.78(1H, dd, J=2Hz), 6.92(1H, d, J=2Hz), 7.33(1H, d, J=8Hz).

# 製造例76-3

2-クロロー4-イソプロポキシベンジルクロリド

氷冷下 2-2 ロロー 4-4 ソプロポキシベンジルアルコール(401 mg)のジクロロメタン(2 m 1)溶液にピリジン(0.5 m 1)、塩化チオニル(0.1 mg)を順に加えそのまま 1 時間攪拌した。反応液に水を加え生成物をヘキサンで 3 回抽出した。有機層をまとめて 1 N 塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し目的物(353 mg)を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.32(6H, d, J=7Hz), 4.52(1H, sept, J=7Hz), 4.65(2H, s), 6.76(1H, dd, J=8 and 2Hz), 6.91(1H, d, J=2Hz), 7.32(1H, d, J=8.5Hz). 製造例 7 6 - 4

製造例 14-2 と同様にして、2-メチル-1 H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(194 mg)と2-クロロ-4-イソプロポキシベンジル-クロリド(340 mg)から、3-(2-クロロ-4-イソプロポキシベンジル)-2-メチル-3 H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(73 mg)と1-(2-クロロ-4-イソプロポキシベンジル)-2-メチル-1 H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(80 mg)を白色粉末として得た。

3-(2-クロロ-4-イソプロポキシベンジル)-2-メチル-3H-イミダ

ゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル:

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.29(6H, d, J=7Hz), 2.54(3H, s), 4.00(3H, s), 4.47(1H, sept. J=7Hz), 5.61(2H, s), 6.62(2H, s), 6.95(1H, s), 8.05(1H, d, J=8Hz), 8.13(1H, d, J=8Hz).

 $Mass(ESI) : m/e 374 (M+H)^+$ 

1-(2-0) 1-

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.30(6H, d, J=7Hz), 2.65(3H, s), 4.00(3H, s), 4.48(1H, sept. J=7Hz), 5.35(2H, s), 6.47(1H, d, J=8Hz), 6.64(1H, dd, J=8 and 2Hz), 6.98(1H, d, J=2Hz), 7.54(1H, d, J=8Hz), 8.06(1H, d, J=8Hz).

 $Mass(ESI) : m/e 374 (M+H)^+$ 

製造例76-5

3-(2-)000-4-イソプロポキシベンジル)-2-メチル-3 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4-7 と同様にして、3-(2-2) ロロー 4-4 ソプロポキシベンジル )-2- メチルー 3 H- イミダゾ〔4, 5- b〕 ピリジンー 5- カルボン酸メチルエステル(6 7 m g)から目的物(6 6 m g)を淡黄色粉末として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6})$ : 1.23(6H, d, J=7Hz), 2.50(3H, s), 4.60(1H, sept, J=7Hz), 5.53(2H, s), 6.52(1H, d, J=8Hz), 6.79(1H, dd, J=8 and 2Hz), 7.11(1H, d, J=2Hz), 8.01(1H, d, J=8Hz), 8.12(1H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/e 358 (M-H)

## 製造例77-1

4-(n-ブトキシ)-2-クロロ安息香酸n-ブチルエステル

製造例74-2と同様にして、2-2ロロー4-ヒロドキシ安息香酸(500mg)とヨウ化n-ブチル(1.28g)から目的物(839mg)を淡褐色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 0.98(6H, t. J=6Hz), 1.48(4H, m), 1.76(4H, m), 3.99(2H,

t. J=6Hz), 4.30(2H, t. J=6Hz), 6.80(1H, d. J=8Hz), 6.95(1H, s), 7.86(1H, d. J=8Hz).

# 製造例77-2

4-(n-ブトキシ)-2-クロロベンジルアルコール

後述する製造例 80-2 と同様にして、4-(n-7)+2) -2-9 口口安息香酸 n-7 チルエステル(835 m g)から目的物(513 m g)を褐色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 0.98(3H, t, J=6Hz), 1.48(2H, m), 1.76(2H, m), 1.86(1H, t, J=6Hz), 3.95(2H, t, J=6Hz), 4.71(2H, d, J=6Hz), 6.80(1H, d, J=8Hz), 6.93(1H, s), 7.34(1H, d, J=8Hz).

#### 製造例 7 7 - 3

4-(n-ブトキシ)-2-クロロベンジルクロリド

製造例 1.4-1 と同様にして、4-(n-7)+2)-2-9ロロベンジルアルコール(4.75 m g)から目的物(5.05 m g)を無色油状物として得た。  $^{1}$ H-NMR(CDCl $_{3}$ ): 0.98(3H, t, J=7Hz), 1.38-1.56(2H, m), 1.68-1.82(2H, m), 3.95(2H, t, J=7Hz), 4.67(2H, s), 6.78(1H, dd, J=8 and 2Hz), 6.92(1H, d, J=2Hz), 7.33(1H, d, J=8Hz).

### 製造例77-4

3-(4-(n-))+2-)-2-0ロロベンジル)-2-メチル-3 H-イミダゾ  $\{4,5-b\}$  ピリジン-5-カルボン酸メチルエステルおよび1-(4-(n-))+2-0 -2-

製造例 14-2 と同様にして、2- メチル-1 H- イミダゾ〔4, 5- b〕ピリジン-5- カルボン酸メチルエステル(230 mg)と4- (n- ブトキシ)-2- クロロベンジルクロリド(443 mg)から、3- (4- (n- ブトキシ)-2- クロロベンジル)-2- メチル-3 H- イミダゾ〔4, 5- b〕ピリジン-5- カルボン酸メチルエステル(105 mg)と1- (4- (n- ブトキシ

) -2-クロロベンジル) -2-メチル-1 H-イミダゾ〔4, 5-b〕 ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(1 1 1 m g)を淡黄色粉末として得た。 3 -(4-(n-ブトキシ) -2-クロロベンジル) -2-メチル-3 H-イミダゾ〔4, 5-b〕 ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル:

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 0.96(3H, t, J=7Hz), 1.38-1.54(2H, m), 1.65-1.81(2H, m), 2.52(3H, s), 3.90(2H, t, J=7Hz), 4.00(3H, s), 5.60(2H, s), 6.63(2H, s), 6.95(1H, s), 8.04(1H, d, J=8Hz), 8.13(1H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/e 388 (M+H)+

 $1-(4-(n-プトキシ)-2-クロロベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ <math>\{4,5-b\}$  ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル:

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 0.95(3H, t, J=7Hz), 1.38-1.53(2H, m), 1.66-1.81(2H, m), 2.65(3H, s), 3.92(2H, t, J=7Hz), 4.01(3H, s), 5.37(2H, s), 6.48(1H, d, J=8Hz), 6.67(1H, dd, J=8 and 2Hz), 6.99(1H, d, J=2Hz), 7.55(1H, d, J=8Hz), 8.06(1H, d, J=8Hz).

 $Mass(ESI) : m/e 388 (M+H)^{+}$ 

製造例77-5

3-(4-(n-プトキシ)-2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ [4,5-b] ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4-7 と同様にして、3-(4-(n-7)+2)-2-9 ロロベンジル) -2-3 チルー 3 Hーイミダゾ〔4, 5-b〕 ピリジンー5- カルボン酸メチルエステル(9 0 m g)から目的物(9 0 m g)を淡黄色粉末として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6})$ : 0.90(3H, t, J=7Hz), 1.30-1.48(2H, m), 1.57-1.71(2H, m), 2.50(3H, s), 3.94(2H, t, J=7Hz), 5.54(2H, s), 6.53(1H, d, J=8Hz), 6.80(1H, dd, J=8 and 2Hz), 7.13(1H, d, J=2Hz), 8.00(1H, d, J=8Hz), 8.11(1H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) :  $m/e 372 (M-H)^{-}$ 

製造例78-1

2-クロロ-4-((シクロヘキシルメチル)オキシ)安息香酸シクロヘキシルメチルエステル

製造例 74-2 と同様にして、2-2 ロロー 4- ヒロドキシ安息香酸(500 mg)と臭化シクロヘキシルメチル(1.23 g)から目的物(1.14 g)を淡褐色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.08(4H, m), 1.26(6H, m), 1.78(12H, m), 3.78(2H, d. J=6Hz), 4.12(2H, d. J=6Hz), 6.80(1H, d. J=8Hz), 6.96(1H, s), 7.88(1H, d. J=8Hz).

### 製造例78-2

2-クロロ-4-((シクロヘキシルメチル) オキシ) ベンジルアルコール 後述する製造例 8 0-2 と同様にして、2-クロロ-4-((シクロヘキシルメチル) オキシ安息香酸シクロヘキシルメチルエステル(1.13g) から目的物(903mg) を褐色油状物質として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$ : 0.85-1.90(11H, m), 3.44(1H, t, J=6Hz), 3.73(2H, d, J=6 Hz), 4.70(2H, d, J=6Hz), 6.79(1H, dd, J=8, 1Hz), 6.92(1H, d, J=1Hz), 7.3 3(1H, d, J=8Hz).

### 製造例78-3

2-クロロ-4-((シクロヘキシル)メチルオキシ)ベンジルクロリド製造例76-3と同様にして、2-クロロ-4-((シクロヘキシルメチル)オキシ)ベンジルアルコール(855mg)から目的物(844mg)を無色油状物として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$ : 0.82-1.91(11H. m), 3.72(2H. d. J=7Hz), 4.66(2H. s), 6.78(1H. dd, J=8 and 2Hz), 6.92(1H. d. J=2Hz), 7.32(1H. d. J=8Hz).

#### 製造例78-4

3-(2-2-1)-4-((2-2-1)-4-((2-2-1)-4-1)-4-1) (2-2-1) オキシ)ベンジル)-2-1 メチル-3+1 (2-2-2-1) (4, 5-b) ピリジン-5-1 ルと1-(2-2-1) (2) クロヘキシルメチル)オキシ)ベンジル)-1

2-メチルー1 Hーイミダゾ〔4, 5-b〕 ピリジンー5-カルボン酸メチルエステル

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$ : 0.90-1.90(11H, m), 2.52(3H, s), 3.69(2H, d, J=7Hz), 3 .99(3H, s), 5.61(2H, s), 6.62(2H, s), 6.95(1H, s), 8.04(1H, d, J=8Hz), 8 .13(1H, d, J=8Hz).

 $Mass(ESI) : m/e 428 (M+H)^{+}$ 

 $Mass(ESI) : m/e 428 (M+H)^{+}$ 

# 製造例78-5

3-(2-2-1) ( (2-2-1) ( (2-2-1) ) (2-2-1) ( (2-2-1) ( (2-2-1) ) (2-2-1) ( (2-2-1) ) (2-2-1) ( (2-2-1) ) (2-2-1) ( (2-2-1) ) (2-2-1) ( (2-2-1) ) (2-2-1) ( (2-2-1) ) (2-2-1) ( (2-2-1) ) (2-2-1) ( (2-2-1) ) (2-2-1) ( (2-2-1) ) (2-2-1) ( (2-2-1) ) (2-2-1) ( (2-2-1) )

製造例4-7と同様にして、3-(2-クロロ-4-((シクロヘキシルメチ

 $^{1}\text{H-NMR}(DMSO-d_{6})$ : 0.90-1.82(11H, m), 2.50(3H, s), 3.76(1H, d, J=7Hz), 5.53(2H, s), 6.54(1H, d, J=8Hz), 6.80(1H, dd, J=8 and 2Hz), 7.12(1H, d, J=2Hz), 8.00(1H, d, J=8Hz), 8.11(1H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/e 412  $(M-H)^-$ 

# 製造例79-1

2-2ロロ-4-((2-(N-x+N-N-(2-ピリジニル)) アミノ) エチル) オキシ) ベンズアルデヒド

 $2-(N-(2-E)^2+2\pi)-N-3\pi$  パージメチルホルムアミド(39m1)溶液に水素化ナトリウム(60% in oil, 1.12g)を加え、室温で30% 間攪拌した。反応混合物に $2-2\pi$  に $2\pi$  に $2\pi$  で希釈し水洗した。水層を酢酸エチルで  $2\pi$  に  $2\pi$  で  $2\pi$ 

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 3.13(3H, s), 4.01(2H, t, J=6Hz), 4.28(2H, t, J=6Hz), 6.52(1H, d, J=8Hz), 6.60(1H, dd, J=8, 5Hz), 6.90(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.02(1H, d, J=8, 2Hz), 7.48(1H, t, J=8Hz), 7.87(1H, d, J=8Hz), 8.18(1H, d, J=5Hz), 10.00(1H, s).

# 製造例79-2

2-2ロロ-4-((2-(N-メチル-N-(2-ピリジニル)) アミノ) エチル) オキシ) ベンジルアルコール

2-2 ロロー 4-((2-(N-x+N-N-(2-))) アミノ) エチル) オキシ) ベンズアルデヒド (438mg) のエタノール (3m1) 溶液に

室温下水素化ほう素ナトリウム(58mg)を加え2時間攪拌した。反応液に1 N塩酸(1.5ml)を滴下して過剰の試薬を分解したのち全体を酢酸エチルで 希釈した。さらに飽和重曹水を加えて中和し、生成物を酢酸エチルで2回抽出し た。有機層を纏めて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶 液を留去し目的物(437mg)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 3.12(3H, s), 3.97(2H, t, J=5Hz), 4.17(2H, t, J=5Hz), 4.70(2H, s), 6.51(1H, d, J=8Hz), 6.58(1H, dd, J=8 and 5Hz), 6.79(1H, dd, J=8 and 2Hz), 6.97(1H, d, J=2Hz), 7.32(1H, d, J=8Hz), 7.46(1H, t, J=8Hz), 8.16(1H, d, J=5Hz).

Mass(ESI) : m/e 293 (M+H)+

### 製造例79-3

2-2-1 2-4-((2-(N-)+N-(2-)+1)) アミノ) エチル) オキシ) ベンジルクロリド

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$ : 3.13(3H, s), 3.99(2H, t, J=5Hz), 4.19(2H, t, J=5Hz), 4.65(2H, s), 6.51(1H, d, J=8Hz), 6.58(1H, dd, J=8 and 5Hz), 6.79(1H, dd, J=8 and 2Hz), 7.00(1H, d, J=2Hz), 7.31(1H, d, J=8Hz), 7.47(1H, t, J=8Hz), 8.17(1H, d, J=5Hz).

## 製造例79-4

3-(2-2-1) -(2-1

製造例 14-2 と同様にして、2-メチル-1 H-1 H-

 $3-(2-2\pi -4-(2-(N-メチル-N-(2-ピリジニル) アミノ) エチル) オキシ) ベンジル) -2-メチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル: <math>^1H$ -NMR(CDCl3): 2.51(3H,s). 3.11(3H,s),3.95(2H,t,J=5Hz),3.99(3H,s).4.14(2H,t,J=5Hz),5.60(2H,s),6.49(1H,d,J=8Hz),6.55(1H,dd,J=8 and 5Hz),6.63(2H,s),7.02(1H,s),7.44(1H,t,J=8Hz),8.04(1H,d,J=8Hz),8.13(1H,d,J=8Hz),8.15(1H,d,J=5Hz).

Mass(ESI) : m/e 466 (M+H)+

 $1-(2-2\pi -4-(2-(N-メチル-N-(2-ピリジニル) アミノ) エチル) オキシ) ベンジル) -2-メチル-1 H-イミダゾ [4,5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル: <math>^1$ H-NMR(CDC1 $_3$ ): 2.64(3H,s), 3.1 1(3H,s), 3.95(2H,t,J=5Hz), 4.01(3H,s), 4.15(2H,t,J=5Hz), 5.35(2H,s), 6.45-6.60(3H,m), 6.68(1H,dd,J=8 and 2 Hz), 7.08(1H,d,J=2Hz), 7.44(1H,t,J=8Hz), 7.52(1H,d,J=8Hz), 8.01(1H,d,J=2Hz), 8.04(1H,d,J=8Hz),

Mass(ESI) : m/e 466 (M+H)+

製造例79-5

3-(2-2-1) 3-

製造例 4-7 と同様にして、3-(2-2) ロロー 4-((2-(N-x+n-N-(2-2)) + N-(2-2)) アミノ)エチル)オキシ)ベンジル)-2-x+n-3 Hーイミダゾ  $\{4,5-b\}$  ピリジン-5- カルボン酸メチルエステル(143 mg)から目的物(114 mg)を白色粉末として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6})$ : 2.50(3H, s), 3.03(3H, s), 3.87(2H, t, J=5Hz), 4.13(2 H, t, J=5Hz), 5.53(2H, s), 6.50-6.65(3H, m), 6.82(1H, dd, J=8 and 2Hz), 7.20(1H, d, J=2Hz), 7.49(1H, t, J=8Hz), 7.99(1H, d, J=8Hz), 8.10(1H, d, J=8Hz).

 $Mass(ESI) : m/e 450 (M-H)^{-}$ 

製造例80-1

2-クロロー4-(メチルチオ)安息香酸メチルエステル

4-ブロモー 2-クロロ安息香酸メチルエステル(1. 25g)のN, N-ジメチルホルムアミド(10m1)溶液に氷冷下ナトリウムチオメトキシド(459mg)を加えそのまま 2 時間攪拌した。反応液に 1 N塩酸を加え生成物をエーテルで 3 回抽出した。有機層をまとめて水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去したのちシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=10/1)により目的物(835mg)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.49(3H, s), 3.90(3H, s), 7.11(1H, d, J=8Hz), 7.23(1H, s), 7.78(1H, d, J=8Hz).

製造例80-2

2-クロロー4-(メチルチオ)ベンジルアルコール

氷冷下水素化リチウムアルミニウム(139mg)のテトラヒドロフラン(8m1)懸濁液に2-クロロー4-(メチルチオ)安息香酸メチルエステル(80

6 mg)を滴下しそのまま1時間攪拌した。反応液をエーテルで希釈したのち1 N塩酸(10m1)を滴下し、生成物をエーテルで3回抽出した。有機層をまとめて飽和重曹水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。 溶媒を留去し、目的物(725mg)を無色油状物として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$ : 1.92(1H, br t, J=7Hz), 2.48(3H, s), 4.73(2H, d, J=7Hz), 7.15(1H, d, J=8Hz), 7.23(1H, s), 7.37(1H, d, J=8Hz).

### 製造例80-3

2-クロロ-1-((メタンスルホニルオキシ)メチル)-4-(メチルチオ) ベンゼン

製造例 14-1 と同様にして、2-2 ロロー4-( メチルチオ) ベンジルアルコール (687 m g) から目的物 (1.02 g) を無色油状物として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$  : 2.48(3H, s), 3.00(3H, s), 5.30(2H, s), 7.15(1H, dd, J= 8 and 2Hz), 7.26(1H, d, J=2Hz), 7.38(1H, d, J=8Hz).

# 製造例80-4

製造例 14-2 と同様にして、2-メチル-1 H-1 H-1 H-1 H-1 Y T 1 H-1 H

3-(2-クロロー4-(メチルチオ)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダ

ゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル:

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$ : 2.44(3H, s), 2.53(3H, s), 4.00(3H, s), 5.63(2H, s), 6. 58(1H, d, J=8Hz), 6.96(1H, dd, J=8 and 2Hz), 7.28(1H, d, J=2Hz), 8.06(1H, d, J=8Hz), 8.13(1H, d, J=8Hz).

 $Mass(ESI) : m/e 362 (M+H)^{+}$ 

 $1-(2-2-1-4-(メチルチオ) ベンジル) -2-メチル-1H-イミダ ゾ <math>\{4, 5-b\}$  ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル:

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$ : 2.45(3H, s), 2.65(3H, s), 4.01(3H, s), 5.39(3H, s), 6.42(1H, d, J=8Hz), 6.98(1H, dd, J=8 and 2Hz), 7.30(1H, d, J=2Hz), 7.54(1H, d, J=8Hz), 8.08(1H, d, J=8Hz).

 $Mass(ESI) : m/e 362 (M+H)^+$ 

製造例80-5

製造例 4-7 と同様にして、3-(2-2) ロロー 4-(3) メチルチオ)ベンジル) -2-3 チルー 3 Hーイミダゾ  $\{4,5-b\}$  ピリジンー 5- カルボン酸メチルエステル(146 mg)から目的物(184 mg)を白色粉末として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6})$  : 2.45(3H, s), 2.50(3H, s), 5.60(2H, s), 6.44(1H, d, J=8Hz), 7.10(1H, d, J=8Hz), 7.42(1H, s), 8.00(1H, d, J=8Hz), 8.10(1H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/e 346 (M-H)

# 製造例81-1

氷冷下 3-(2-2) ロロー 4-(x チルチオ) ベンジル) -2-x チルー 3 H - イミダゾ [4, 5-b] ピリジンー 5- カルボン酸メチルエステル(148 m g)のジクロロメタン(2.8 m 1)溶液にm- クロロ過安息香酸(81 m g)

を加えそのまま1時間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し飽和重曹水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去したのち残渣にアセトニトリルを加えて結晶化させ、目的物(118mg)を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.55(3H, s), 2.71(3H, s), 3.99(3H, s), 5.71(2H, s), 6. 78(1H, d, J=8Hz), 7.32(1H, d, J=8Hz), 7.80(1H, s), 8.09(1H, d, J=8Hz), 8.16(1H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/e 378 (M+H)+

製造例81-2

3-(2-2-1)-4-(メチルスルフィニル) ベンジル) -2-メチル-3H -4-1

製造例 4-7 と同様にして、3-(2-2) ロロー 4-(3) メチルスルフィニル) ベンジル) -2-3 チルー 3 Hーイミダゾ〔4, 5-b〕 ピリジンー 5- カルボン酸メチルエステル(1 1 2 m g)から目的物(1 1 2 m g)を白色粉末として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6})$  : 2.54(3H, s), 2.76(3H, s), 5.67(2H, s), 6.75(1H, d, J=8Hz), 7.52(1H, d, J=8Hz), 7.88(1H, s), 8.01(1H, d, J=8Hz), 8.14(1H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/e 362 (M-H)

製造例82-1

2-クロロ-4-(メタンスルホニル)-1-((メタンスルホニルオキシ)メ チル)ベンゼン

製造例 14-1 と同様にして、2-0 ロロー4-( メタンスルホニル)ベンジルアルコール (457 mg) とメタンスルホニルクロリド (261 mg) から目的物 (737 mg) を白色粉末として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6})$  : 3.31(3H, s), 3.33(3H, s), 5.42(2H, s), 7.85(1H, d, J=8Hz), 7.79(1H, d, J=8Hz), 8.07(1H, s).

# 製造例82-2

3-(2-2-1)-4-(xy)スルホニル)ベンジル)-2-xyルー3H-1イミダゾ  $\{4,5-b\}$  ピリジン-5-カルボン酸メチルエステルおよび1-(2-2-1)-4-(xy)スルホニル)ベンジル)-2-xyルー1H-1 ダ ゾ  $\{4,5-b\}$  ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

3-(2-2-1)-4-(3-2-1) (メタンスルホニル) ベンジル) -2-3-1 (オークロロー 4 - (メタンスルホニル) -3-1 (オークロロー 4 - (メタンスルル) -3-1 (オークロロー 4 - (メタンスル) -3-1 (オークロロー 4 - (メタンスル)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.56(3H, s), 3.03(3H, s), 3.99(3H, s), 5.72(2H, s), 6. 80(1H, d, J=8Hz), 7.08(1H, d, J=8Hz), 8.05(1H, s), 8.10(1H, d, J=8Hz), 8.16(1H, d, J=8Hz).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.70(3H, s), 3.10(3H, s), 4.03(3H, s), 5.62(2H, s), 6.62-6.70(1H, m), 7.75-8.12(4H, m).

## 製造例82-3

製造例 4-7 と同様にして、3-(2-2) ロロー 4-(x+2) ボンジル) -2-x+2 ルーイミダゾ〔4, 5-b〕 ピリジン -5-2 ルボン

酸メチルエステル (236 mg) から目的物 (199 mg) を白色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6})$  : 2.53(3H, s), 3.25(3H, s), 5.70(2H, s), 6.80(1H, d, J=8Hz), 7.75(1H, d, J=8Hz), 8.00(1H, d, J=8Hz), 8.10(1H, s), 8.13(1H, d, J=8Hz).

### 製造例83-1

2-クロロー1-((メタンスルホニルオキシ)メチル)-4-ニトロベンゼン製造例14-1と同様にして、2-クロロー4-ニトロベンジルアルコール(
 2.5g)とメタンスルホニルクロリド(1.68g)から目的物(3.56g)を褐色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(DMSO-d_{6})$  : 3.12(3H, s), 5.40(2H, s), 7.73(1H, d, J=8Hz), 8.18(1 H, dd, J=2, 8Hz), 8.79(1H, d, J=2Hz).

### 製造例83-2

3-(2-クロロー4-二トロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステルおよび1-(2-クロロー4-ニトロベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$  : 2.55(3H, s), 3.99(3H, s), 5.73(2H, s), 6.80(1H, d, J=8 Hz), 7.97(1H, d, J=8Hz), 8.08(1H, d, J=8Hz), 8.16(1H, d, J=8Hz), 8.33(1H, s).

1-(2-2-1-4-1) 1-(2-2-1)

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$ : 2.65(3H, s), 4.03(3H, s), 5.51(2H, s), 6.62(1H, d. J=8 Hz), 7.53(1H, d, J=8Hz), 8.01(1H, dd, J=2, 8Hz), 8.10(1H, d, J=8Hz), 8.3 9(1H, d, J=2Hz).

### 製造例83-3

3-(4-r) (4-アミノー  $2-\rho$  ロロベンジル) -2- メチルー 3 H- イミダゾ〔4, 5- b〕 ピリジンー 5- カルボン酸メチルエステル

3-(2-0ロロー4-ニトロベンジル)-2-メチルー3 H-イミダゾ〔4 , 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(705 mg)をエタノール(6 m 1)に懸濁させ、還元鉄(437 mg)、酢酸(1.01 m 1)を添加して2時間加熱還流した。その後還元鉄(218 mg)、酢酸(1.01 m 1)を追加してさらに1時間加熱還流した。反応液をセライト濾過し、不溶物をエタノールで洗浄して濾液を減圧濃縮した。濃縮残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、酢酸エチルを添加し、水層をアルカリ性にした。ここで目的物が一部析出したのでこれを濾取し、濾液を分液した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムを添加して乾燥し、濾過した。中和の際に析出した目的物はメタノール/クロロホルム(1/4)混合溶媒に溶解させ、濾過した。二つの濾液を合わせて減圧濃縮し、目的物(608 mg)を白色粉末として得た。

 $^{1}$ H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.53(3H, s), 3.75(2H, s), 4.00(3H, s), 5.67(2H, s), 6. 40(1H, dd, J=2, 8Hz), 6.54(1H, dd, J=1, 8Hz), 6.72(1H, d, J=1Hz), 8.02(1 H, d, J=8Hz), 8.12(1H, d, J=8Hz).

#### 製造例83-4

3-(4-(ベンジルアミノ)-2-クロロベンジル)-2-メチルー<math>3 H-イミダゾ  $\{4,5-b\}$  ピリジンー5-カルボン酸メチルエステル

3-(4-アミノー2-クロロベンジル)-2-メチルー3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(100mg)をメタノール(1m1)に溶解させ、ベンズアルデヒド(39mg)、塩化亜鉛(49mg)、水素化シアノほう素ナトリウム(23mg)を添加した。室温で2時間攪拌した後、15分間加熱還流した。ベンズアルデヒド(16mg)、塩化亜鉛(21mg)、水素化シアノほう素ナトリウム(10mg)を追加し、室温でさらに1時間攪拌した。反応液に氷水を加え、続いて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加した。生成物を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムを添加して乾燥し、濾過した。濾液を減圧濃縮し、残渣にヘキサンを添加して析出した淡黄色結晶を洗浄、濾取、減圧乾燥し、目的物(120mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.52(3H, s), 3.98(3H, s), 4.17(1H, t. J=7Hz), 4.27(2H, d. J=6Hz), 5.56(2H, s), 6.34(1H, dd, J=2.8Hz), 6.55(1H, d. J=8Hz), 6.66(1H, d. J=2Hz), 7.25-7.37(5H, m), 8.02(1H, d. J=8Hz), 8.10(1H, d. J=8Hz).

### 製造例83-5

3-(4-(ベンジルアミノ)-2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4.5-b〕ピリジン-5-カルボン酸

#### 製造例84-1

3-(4-(n-)) チルアミノ) -2-クロロベンジル) -2-メチル-3 H-イミダゾ  $\{4,5-b\}$  ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 0.93(3H, t, J=8Hz), 1.37-1.48(2H, m), 1.52-1.62(2H, m), 2.55(3H, s), 4.00(2H, q, J=7Hz), 3.72(1H, br s), 4.01(3H, s), 5.57(2H, s), 6.32(1H, dd, J=2, 8Hz), 6.57(1H, d, J=8Hz), 6.60(1H, d, J=2Hz), 8.02(1H, d, J=8Hz), 8.12(1H, d, J=8Hz).

#### 製造例84-2

3-(4-(n-)) チルアミノ) -2-クロロベンジル) -2-メチルー3H-イミダゾ  $\{4,5-b\}$  ピリジン-5-カルボン酸

#### 製造例85-1

3-(2-2-1) (2-2-2-1) (2-2-2-1) (2-2-2-2) (2-2-2) (2

その後37%ホルムアルデヒド溶液(0.123ml)と水素化シアノほう素ナトリウム(29mg)を追加し、反応液が中性になるまで酢酸を添加して、室温で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に氷水を加え、続いて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加した。生成物を酢酸エチルで抽出し、有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムを添加して乾燥し、濾過した。濾液を減圧濃縮し、残渣にヘキサンを添加して析出した淡黄色結晶を洗浄、濾取、減圧乾燥し、目的物(97mg)を得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDC1}_{3})$  : 2.52(3H, s), 2.90(6H, s), 4.00(3H, s), 5.59(2H, s), 6.42(1H, dd, J=2, 8Hz), 6.62(1H, d, J=8Hz), 6.70(1H, d, J=2Hz), 8.03(1H, d, J=8Hz), 8.13(1H, d, J=8Hz).

### 製造例85-2

3-(2-2-1)-4-(N,N-3+1) ベンジル)-2-3+1 3 H -4 3 H -4 3 H -4 5 H -4 5 H -4 5 H -4 7 M -4 8 H -4 7 M -4 9 H -4

製造例 4-7 と同様にして、3-(2-2) ロロー 4-(N, N-2) メチルアミノ) ベンジル) -2- メチルー 3 H- イミダゾ〔4, 5- b〕 ピリジンー5- カルボン酸メチルエステル(9 0 m g)から目的物(6 5 m g)を白色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6})$  : 2.50(3H, s), 2.87(6H, s), 5.48(2H, s), 6.78(1H, s), 7.98(1H, d, J=8Hz), 8.10(1H, d, J=8Hz).

#### 製造例86-1

3-(4-(アセチルアミノ)-2-クロロベンジル)-2-メチル-<math>3H-4ミダゾ  $\{4,5-b\}$  ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

3-(4-r)2/-2-2-1 ロロベンジル)-2-x チルー3 Hーイミダゾ〔4 , 5-b〕ピリジン-5- カルボン酸メチルエステル(150 mg)を1 , 2- ジクロロエタン(1.5 m 1)に溶解させ、室温で無水酢酸(148 mg)と酢酸(87 mg)を添加し、1 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣に水水を加え、続いて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、析出した白色結晶を

濾取、水洗、減圧乾燥して目的物(139mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.12(3H, s), 2.52(3H, s), 3.40(1H, s), 3.99(3H, s), 5.60(2H, s), 6.51(1H, d, J=8Hz), 7.13(1H, d, J=8Hz), 7.83(1H, s), 8.05(1H, d, J=8Hz), 8.14(1H, d, J=8Hz).

# 製造例86-2

3-(4-(アセチルアミノ)-2-クロロベンジル)-2-メチル-<math>3 H-イミダゾ  $\{4, 5-b\}$  ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4-7 と同様にして、 $3-(4-(アセチルアミノ)-2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(123mg)から目的物(116mg)を白色結晶として得た。 <math>^1$ H-NMR(DMSO-d。): 2.03(3H、s), 2.50(3H、s), 5.55(2H、s), 6.57(1H、d、J=8Hz), 7.23(1H、d、J=8Hz), 7.95(1H、s), 7.98(1H、d、J=8Hz), 8.11(1H、d、J=8Hz).

# 製造例87-1

3-(2-0ロロー4-(メタンスルホニルアミノ)ベンジル)-2-メチルー3 H-イミダゾ [4,5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル 3-(4-アミノ-2-0ロロベンジル)-2-メチル-3 H-イミダゾ [4,5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(150 mg)をピリジン(1.5 m1)に溶解させ、室温でメタンスルホニルクロリド(114 mg)のピリジン(0.5 m1)溶液を添加し、1 時間加熱還流した。その後室温でメタンスルホニルクロリド(114 mg)のピリジン(0.5 m1)溶液を追加し、室温で終夜放置した。反応液を減圧濃縮し、残渣に氷水を加え、生成物をクロロ

ホルムで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムを添加して乾燥し、濾過した。濾液を減圧濃縮し、残渣にエタノールを添加して結晶を洗浄、濾取、減圧乾燥し、目的物(101 mg)を淡黄色結晶として得た。

 $^{1}H-NMR(CDCl_{3}): 2.52(3H, s), 3.04(3H, s), 3.97(3H, s), 5.60(2H, s), 6.$ 

10(1H. d. J=8Hz). 6.90(1H. d. J=8Hz). 7.20(1H. d. J=3Hz). 8.07(1H. d. J=8Hz). 8.13(1H. d. J=8Hz). 8.87(1H. s).

## 製造例87-2

3-(2-2-1) (メタンスルホニルアミノ) ベンジル) -2-3 ( -2 ) ボンジル ( -2 ) ボンジル ( -2 ) ポンサルー -2 ( -3 ) ポン酸

製造例 4-7 と同様にして、3-(2-2) ロロー 4-(3) メタンスルホニルアミノ) ベンジル) -2-3 チルー 3 Hーイミダゾ〔4, 5-b〕 ピリジンー 5-b ルボン酸メチルエステル(92 m g)から目的物(88 m g)を淡黄色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6})$  : 2.48(3H, s), 3.01(3H, s), 5.55(2H, s), 6.60(1H, d, J=8Hz), 7.03(1H, d, J=8Hz), 7.33(1H, s), 7.97(1H, d, J=8Hz), 8.11(1H, d, J=8Hz).

### 製造例88

3-(2-2-1) -(2-2-

製造例 4-7 と同様にして、3-(2-2) ロロー 4-2 トロベンジル) -2-2 メチルー 3 Hーイミダゾ [4, 5-b] ピリジンー 5-2 カルボン酸メチルエステル (300 mg) から目的物 (258 mg) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 2.52(3H, s), 5.70(2H, s), 6.82(1H, d, J=8Hz), 8.00(1 H, d, J=8Hz), 8.04(1H, dd, J=2, 8Hz), 8.12(1H, d, J=8Hz), 8.40(1H, s). 製造例 8 9 - 1

3-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)ベンズアルデヒド

製造例70-3と同様にして、4-((tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)-3-クロロベンズアルデヒド(228mg)から目的物(112mg)を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.04(1H, br.s), 4.88(2H, br.s), 7.76(1H, d, J=8Hz), 7.82(1H, d, J=8Hz), 7.88(1H, s), 9.98(1H, s).

製造例89-2

3-クロロ-4-((メタンスルホニルオキシ) メチル) ベンズアルデヒド 製造例 1 4-1 と同様にして、3-クロロ-4-(ヒドロシメチル) ベンズアルデヒド(393mg) から(577mg) を淡黄色油状物質として得た。 <sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>): 3.12(3H, s), 5.40(2H, s), 7.72(1H, d, J=8Hz), 7.84(1H, d, J=8Hz), 7.94(1H, s), 9.98(1H, s).

### 製造例89-3

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$ : 2.54(3H, s), 3.99(3H, s), 5.73(2H, s), 6.77(1H, d. J=8 Hz), 7.61(1H, d. J=8Hz), 7.98(1H, s), 8.10(1H, d. J=8Hz), 8.18(1H, d. J=8Hz), 9.94(1H, s)

Mass(ESI) : m/z 344 (M+1)

mp 189-191 ℃

1-(2-クロロ-4-ホルミルベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ〔4

. 5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル:

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$  : 2.64(3H, s), 4.00(3H, s), 5.50(2H, s), 6.61(1H, d, J=8 Hz), 7.55(1H, d, J=8Hz), 7.64(1H, br d, J=8Hz), 8.00(1H, s), 8.09(1H, d, J=8Hz), 8.18(1H, d, J=8Hz), 9.95(1H, s),

Mass(ESI) : m/z 344 (M+1)

# 製造例89-4

3-(2-クロロー4-ホルミルベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4 , 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4-7 と同様にして、3-(2-2) ロロー4-3 ルベンジル) -2 -メチル-3 H-イミダゾ〔4, 5-b〕 ピリジン-5-3 ルボン酸メチルエステル(200 mg)から目的物(202 mg)を無色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6})$  : 2.53(3H, s), 5.70(2H, s), 6.78(1H, d, J=8Hz), 7.75(1 H, d, J=8Hz), 8.01(1H, d, J=8Hz), 8.09(1H, s), 8.16(1H, d, J=8Hz), 9.96(1H, s).

Mass(ESI) : m/z 328 (M-1)

mp 188-192 ℃

## 製造例90-1

3-(2-2-1-4-(2,4-3)) 4-ジオキソー1,3-4アゾリジンー5ーイリデン)メチル]ベンジル] -2-4 4-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6})$  : 2.54(3H, s), 3.85(3H, s), 5.64(2H, s), 6.71(1H, d, J

WO 99/00372

=8Hz), 7.42(1H, d, J=8Hz), 7.74(1H, s), 7.82(1H, s), 8.02(1H, d, J=8Hz), 8.17(1H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/z 441 (M-1)

mp >300°C

製造例90-2

製造例 4-7 と同様にして、3-(2-2) ロロー 4-(4) チャンリジンー 2 の 4-2 オンー 5-4 リデン)メチル)ベンジル) -2-4 チルー 3 Hーイミダゾ (4,5-b) ピリジンー 5-4 ルボン酸メチルエステル(80 mg)から目的物(63 mg)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 2.51(3H, s), 5.67(2H, s), 6.70(1H, d, J=8Hz), 7.42(1H, d, J=8Hz), 7.75(1H, s), 7.84(1H, s), 8.01(1H, d, J=8Hz), 8.16(1H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/z 427 (M-1)

mp >300°C

製造例91-1

2-クロロー4-フルオロベンジルアルコール

製造例 74-4 と同様にして、2-2 ロロー4-7 ルオロ安息香酸 (5.00g) から目的物 (4.20g) を白色結晶として得た。

 $^{1}$ H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.92(1H, br s), 4.75(2H, br d), 6.99(1H, dt, J=2, 8Hz), 7.12(1H, dd, J=2, 8Hz), 7.47(1H, t, J=7Hz).

製造例 9 1 - 2

2-クロロ-4-フルオロ-1-((メタンスルホニルオキシ)メチル)ベンゼン

製造例14-1と同様にして、2-クロロ-4-フルオロベンジルアルコール

(400 mg) とメタンスルホニルクロリド (314 mg) から目的物 (572 mg) を無色油状物として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$ : 3.02(3H, s), 5.30(2H, s), 7.03(1H, dt, J=2, 8Hz), 7.20 (1H, dd, J=2, 8Hz), 7.49(1H, t, J=8Hz).

## 製造例 9 1 - 3

3-(2-)ロロー 4-フルオロベンジル)-2-メチル-3 H-イミダゾ〔4, 5-b〕 ピリジン-5-カルボン酸メチルエステルおよび1-(2-クロロー 4-フルオロベンジル)-2-メチル-1 H-イミダゾ〔4, 5-b〕 ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

3-(2-2-1) 3-

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$  : 2.53(3H, s), 4.00(3H, s), 5.62(2H, s), 6.70(1H, dt, J=1, 8Hz), 6.85(1H, dt, J=2, 8Hz), 7.20(1H, dd, J=2, 8Hz), 8.05(1H, d, J=8Hz), 8.14(1H, d, J=8Hz).

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$ : 2.65(3H, s), 4.02(3H, s), 5.40(2H, s), 6.50(1H, dt, J=1, 8Hz), 6.87(1H, dt, J=2, 8Hz), 7.23(1H, dd, J=2, 8Hz), 7.53(1H, d, J=8Hz), 8.08(1H, d, J=8Hz).

# 製造例91-4

3-(2-2-1) 3-

製造例 4-7 と同様にして、3-(2-2) ロロー 4-7 ルオロベンジル) -2 - メチル- 3 H - イミダゾ〔4, 5-b〕 ピリジンー 5-7 カルボン酸メチルエステル(90mg)から目的物(75mg)を白色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(DMSO-d_{6})$  : 2.51(3H, s), 5.59(2H, s), 6.67(1H, dt, J=1, 8Hz), 7. 11(1H, dt, J=1, 8Hz), 7.60(1H, dd, J=2, 8Hz), 8.01(1H, d, J=8Hz), 8.13(1 H, d, J=8Hz).

#### 製造例92-1

2, 4, 6-トリクロロベンジルアルコール

製造例 7 4 - 4 と同様にして、2, 4, 6 - トリクロロ安息香酸 (5.00g) から目的物 (4.14g) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.04(1H. br s), 4.91(2H. s), 7.36(2H. s).

## 製造例92-2

2, 4, 6-トリクロロー1-((メタンスルホニルオキシ)メチル)ベンゼン 製造例 14-1 と同様にして、2, 4, 6-トリクロロベンジルアルコール( 300mg)とメタンスルホニルクロリド(179mg)から目的物(407mg)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 3.08(3H, s), 5.48(2H, s), 7.42(2H, s).

#### 製造例92-3

2-メチルー3-(2, 4, 6-トリクロロベンジル)-3 H-イミダゾ〔4, 5-b〕 ピリジンー5-カルボン酸メチルエステルおよび2-メチルー1-(2, 4, 6-トリクロロベンジル)-1 H-イミダゾ〔4, 5-b〕 ピリジン-5

製造例14-2と同様にして、2-メチル-3 H-イミダゾ〔4, 5-b〕 ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(150 m g)と2, 4, 6-トリクロ

ロー1ー((メタンスルホニルオキシ)メチル)ベンゼン(250mg)から、 2-メチルー3ー(2, 4, 6ートリクロロベンジル)-3 Hーイミダゾ〔4, 5 - b〕ピリジン-5ーカルボン酸メチルエステル(129mg)を白色結晶として、2-メチルー1ー(2, 4, 6ートリクロロベンジル)-1 Hーイミダゾ〔4, 5 - b〕ピリジン-5ーカルボン酸メチルエステル(100mg)を淡黄色結晶として得た。

2-メチル-3-(2, 4, 6-トリクロロベンジル)-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕 ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル:

 $^{1}$ H-NMR(CDC1<sub>3</sub>): 2.46(3H, s), 4.00(3H, s), 5.79(2H, s), 7.39(2H, s), 7. 97(1H, d, J=1, 8Hz), 8.07(1H, d, J=1, 8Hz).

2-メチルー1-(2, 4, 6-トリクロロベンジル) -1 H-イミダゾ〔4, 5-b〕 ピリジンー5-カルボン酸メチルエステル:

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.73(3H, s), 4.00(3H, s), 5.56(2H, s), 7.34(1H, d, J=8 Hz), 7.44(2H, s), 7.98(1H, d, J=8Hz).

# 製造例92-4

2-メチルー3-(2, 4, 6-トリクロロベンジル) -3 H-イミダゾ〔4, 5-b〕 ピリジンー5-カルボン酸

製造例 4-7 と同様にして、2-メチル-3-(2, 4, 6-トリクロロベンジル) -3 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (94 mg) から目的物 (83 mg) を白色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6})$  : 2.50(3H, s), 5.71(2H, s), 7.72(2H, s), 7.92(1H, d, J=8Hz), 8.03(1H, d, J=8Hz).

#### 製造例93-1

2, 3, 4-トリクロロベンジループロミド

2, 3, 4-トリクロロトルエン (2. 0 0 g) を四塩化炭素 (2 0 m 1) に溶解させ、2, 2'-アゾビス (2, 4-ジメチル-4-メトキシバレロニトリル) (158 m g) を添加し、N-プロモスクシンイミド (2. 0 0 g) を添加

した。2時間加熱還流した後、ヘキサン(20m1)を添加し、氷冷しながら30分間攪拌した。濾過し、濾紙上の不溶物を少量のヘキサンで洗浄し、濾液を合わせて減圧濃縮した。残渣にジイソプロピルエーテルを添加し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムを添加して乾燥し、濾過した。濾液を減圧濃縮し、目的物と2,3,4-トリクロロトルエンとの混合物(2.40g)を褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 4.57(2H, s), 7.29(1H, d, J=8Hz), 7.37(1H, d, J=8Hz). 製造例 9 3 - 2

2-メチル-3-(2, 3, 4-トリクロロベンジル)-3 H-イミダゾ〔4, 5-b〕 ピリジン-5-カルボン酸メチルエステルおよび2-メチル-1-(2, 3, 4-トリクロロベンジル)-1 H-イミダゾ〔4, 5-b〕 ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例 14-2 と同様にして、2- メチル-3 H- イミダゾ〔4, 5- b〕ピリジン-5- カルボン酸メチルエステル(200 mg)と2, 3, 4- トリクロロベンジル- ブロミド(1. 44 g)から、2- メチル-3- (2, 3, 4- トリクロロベンジル)-3 H- イミダゾ〔4, 5- b〕ピリジン-5- カルボン酸メチルエステル(196 mg)を白色結晶として、2- メチル-1- (2, 3, 4- トリクロロベンジル)-1 H- イミダゾ〔4, 5- b〕ピリジン-5- カルボン酸メチルエステル(82 mg)を淡褐色結晶として得た。

2-メチルー3-(2, 3, 4-トリクロロベンジル)-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル:

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$  : 2.54(3H, s), 3.98(3H, s), 5.65(2H, s), 6.43(1H, d. J=8 Hz), 7.23(1H, d. J=9Hz), 8.07(1H, d. J=8Hz), 8.15(1H, d. J=8Hz).

2-メチルー1-(2, 3, 4-トリクロロベンジル)-1 H-イミダゾ〔4, 5-b〕 ピリジンー5-カルボン酸メチルエステル:

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDC1}_{3})$  : 2.65(3H, s), 4.03(3H, s), 5.42(2H, s), 6.26(1H, d, J=8 Hz), 7.26(1H, d, J=8Hz), 7.53(1H, d, J=8Hz), 8.10(1H, d, J=8Hz).

# 製造例93-3

2-メチルー3-(2, 3, 4-トリクロロベンジル) -3 H-イミダゾ〔4, 5-b〕 ピリジンー5-カルボン酸

製造例 4-7 と同様にして、2-メチル-3-(2, 3, 4-トリクロロベンジル) -3 H-イミダゾ〔4, 5-b〕 ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (185 mg) から目的物 (156 mg) を白色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6})$  : 2.53(3H, s), 5.62(2H, s), 6.52(1H, d, J=8Hz), 7.52(1 H, d, J=8Hz), 8.00(1H, d, J=8Hz), 8.13(1H, d, J=8Hz).

## 製造例94-1

2, 4-ジクロロー5-フルオロベンジルアルコール

製造例 7 4 - 4 と同様にして、2, 4 - ジクロロ-5 - フルオロ安息香酸(1.25g)から目的物(1.00g)を白色結晶として得た。

 $^{1}H-NMR(CDCl_{3})$ : 1.96(1H, t, J=7Hz), 4.73(2H, d, J=7Hz), 7.35(1H, d, J=9Hz), 7.40(1H, d, J=7Hz).

## 製造例 9 4 - 2

2, 4-ジクロロ-5-フルオロ-1-((メタンスルホニルオキシ)メチル) ベンゼン

製造例 14-1 と同様にして、 2 、 4- ジクロロー 5- フルオロベンジルアルコール( 300 mg)とメタンスルホニルクロリド( 194 mg)から目的物( 404 mg)を無色油状物として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$  : 3.08(3H, s), 5.27(2H, s), 7.32(1H, d, J=9Hz), 7.49(1H, d, J=7Hz).

#### 製造例94-3

 $3-(2,4-ジクロロ-5-フルオロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ <math>\{4,5-b\}$  ピリジン-5-カルボン酸メチルエステルおよび、 $1-(2,4-ジクロロ-5-フルオロベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ <math>\{4,5-b\}$  ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

3-(2, 4-ジクロロ-5-フルオロベンジル)-2-メチル-3H-イミダ ゾ [4, 5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル:

 $^{1}$ H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.57(3H, s), 4.00(3H, s), 5.60(2H, s), 6.53(1H, d, J=9 Hz), 7.52(1H, d, J=8Hz), 8.08(1H, d, J=8Hz), 8.17(1H, d, J=8Hz).

1-(2, 4-ジクロロ-5-フルオロベンジル)-2-メチル-1H-イミダ ゾ <math>[4, 5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル:

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDC1}_{3})$  : 2.67(3H, s), 4.03(3H, s), 5.38(2H, s), 6.28(1H, d. J=9 Hz), 7.55(1H, d. J=8Hz), 7.56(1H, d. J=8Hz), 8.12(1H, d. J=8Hz).

#### 製造例94-4

3-(2, 4-ジクロロ-5-フルオロベンジル) -2-メチル-<math>3H-イミダ ゾ  $\{4, 5-b\}$  ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4-7 と同様にして、3-(2, 4-9) クロロー 5-7 ルエステル(215mg)から目的物(198mg)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 2.55(3H, s), 5.58(2H, s), 6.82(1H, d, J=9Hz), 7.95(1H, d, J=8Hz), 8.00(1H, d, J=8Hz), 8.12(1H, dd, J=1, 8Hz).

# 製造例95-1

2-クロロー4-ヨードベンジルーブロミド

製造例93-1と同様にして、2-クロロ-4-ヨードトルエン(5.10g

) から目的物(5,83g)を淡黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 4.52(2H, s), 7.17(1H, d, J=8Hz), 7.60(1H, d, J=8Hz), 7.76(1H, s).

### 製造例95-2

3-(2-2-1)-4-3-1ドベンジル)-2-3+1-3 H-4ミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-1カルボン酸メチルエステルおよび1-(2-2-1)-4-3 H-4ミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-1-カルボン酸メチルエステル

製造例 14-2と同様にして、2-メチル-1 H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(150 m g)と2-クロロ-4-ヨードベンジル-ブロミド(780 m g)から、3-(2-クロロ-4-ヨードベンジル)-2-メチル-3 H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(163 m g)と1-(2-クロロ-4-ヨードベンジル)-2-メチル-1 H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(108 m g)を淡褐色粉末として得た。

3-(2-2-1) 3-

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDC1}_{3})$  : 2.54(3H, s), 3.99(3H, s), 5.62(2H, s), 6.37(1H, d, J=8 Hz), 7.43(1H, d, J=8Hz), 7.80(1H, s), 8.08(1H, d, J=8Hz), 8.16(1H, d, J=8Hz).

1-(2-2-1-4-3-1) 1-(2-2-4

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$  : 2. 65(3H, s), 4. 03(3H, s), 5. 38(2H, s), 6. 20(1H, d, J=8 Hz), 7. 48(1H, d, J=8Hz), 7. 53(1H, d, J=8Hz), 7. 83((1H, s), 8. 09(1H, d, J=8Hz).

#### 製造例95-3

3-(2-クロロ-4-ヨードベンジル)-2-メチルー<math>3H-イミダゾ (4,

5-6] ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4-7 と同様にして、3-(2-2) ロロー 4-3 ードベンジル) -2-4 メチルー 3 Hーイミダゾ〔4, 5-b〕 ピリジンー 5-3 ルボン酸メチルエステル (160 mg) から目的物 (115 mg) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 2.50(3H, s), 5.57(2H, s), 6.34(1H, d, J=8Hz), 7.60(1 H, d, J=8Hz), 7.97(1H, s), 8.02(1H, d, J=8Hz), 8.12(1H, d, J=8Hz).

### 製造例96-1

2, 5-ジクロロ-3-(ヒドロキシメチル)チオフェン

製造例76-2と同様にして、2, 5-ジクロロチオフェン-3-カルボン酸メチルエステル(835mg)から目的物(718mg)を淡黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.70 (1H, t, J=6Hz), 4.58(2H, d, J=6Hz), 6.88(1H, s). 製造例 9 6 - 2

2, 5-ジクロロ-3-((メタンスルホニルオキシ)メチル)チオフェン製造例14-1と同様にして、2, 5-ジクロロ-3-(ヒドロキシメチル)チオフェン(300mg)とメタンスルホニルクロリド(206mg)から目的物(384mg)を無色油状物として得た。

 $^{1}H-NMR(CDC1_{3}): 3.02(3H, s), 5.12(2H, s), 6.90(1H, s).$ 

## 製造例96-3

製造例 14-2 と同様にして、2- メチル-3 H- イミダゾ〔4, 5- b〕 ピリジン-5- カルボン酸メチルエステル(150 mg)と 2, 5- ジクロロ-3 - ((2, 5- ジクロロチオフェン-3- イル)メチル)-2- メチル-3 H- イ

ミダゾ  $\{4, 5-b\}$  ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(87mg)を 白色結晶として、1-((2, 5-ジクロロチオフェン-3-イル)メチル)-2-メチル-1H-イミダゾ  $\{4, 5-b\}$  ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(59mg)を淡黄色結晶として得た。

3-((2,5-ジクロロチオフェン-3-イル)メチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル:

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$ : 2.64(3H, s), 4.03(3H, s), 5.42(2H, s), 6.66(1H, s), 8.02(1H, d, J=8Hz), 8.13(1H, d, J=8Hz).

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$  : 2.70(3H, s), 4.02(3H, s), 5.20(2H, s), 6.30(1H, s), 7. 64(1H, d, J=8Hz), 8.12(1H, d, J=8Hz).

# 製造例96-4

製造例 4-7 と同様にして、3-((2,5-3)/2) ロロチオフェン-3-4ル ) メチル) -2-メチル-3 H-4 に -3 H-5 に -3 E に -3 を白色結晶として得た。 -3 H-NMR(DMSO-d $_6$ ) : -2 に -3 (3H, s), -3 5. -4 (2H, s), -3 6. -3 (1H, d, J-3 8Hz), -3 8. -3 (1H, d, J-3 5), -3 (1H, d, J-3 5), -3 (1H, d, J-3 6) (1H, d, J-3 7) (1H, d, J-3 7) (1H, d, J-3 7) (1H, d, J-3 7) (1H, d, J-3 8) (1H, d) (1H

#### 製造例 9 7 - 1

3-(2-2-1)-4, 5-(x+1)-3 x+1 x+1

製造例14-2と同様にして、2-メチル-3 H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(200 m g)と6-クロロピペロニル

-クロリド(2 3 6 m g)から、3 - (2 - クロロー 4, 5 - (メチレンジオキシ)ベンジル)- 2 - メチル- 3 H - イミダゾ〔4, 5 - b〕ピリジン- 5 - カルボン酸メチルエステル(1 6 9 m g)を白色結晶として、1 - (2 - クロロー 4, 5 - (メチレンジオキシ)ベンジル)- 2 - メチル- 1 H - イミダゾ〔4, 5 - b〕ピリジン- 5 - カルボン酸メチルエステル(7 5 m g)を白色結晶として得た。

3-(2-000-4, 5-(メチレンジオキシ) ベンジル) -2-メチル-3 H-イミダゾ <math>[4, 5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル:

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$  : 2.56(3H, s), 4.00(3H, s), 5.59(2H, s), 5.91(2H, s), 6. 23(1H, s), 6.89(1H, s), 8.04 (1H, d, J=8Hz), 8.14(1H, d, J=8Hz).

1-(2-0111-4, 5-(メチレンジオキシ) ベンジル) -2-メチル-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル:

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.67(3H, s), 4.02(3H, s), 5.33(2H, s), 5.94(2H, s), 5. 99(1H, s), 6.92(1H, s), 7.57 (1H, d, J=8Hz), 8.08(1H, d, J=8Hz).

# 製造例 9 7 - 2

3-(2-2-1) 3-(3-1)

製造例 4-7と同様にして、3-(2-2)ロロー 4, 5-(メチレンジオキシ) ベンジル) <math>-2-メチルー 3 H-イミダゾ〔4, 5-b〕 ピリジンー 5-カルボン酸メチルエステル(160 mg)から目的物(144 mg)を黄色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6})$  : 2.46(3H, s), 5.47(2H, s), 6.00(2H, s), 6.11(1H, s), 7.19(1H, s), 7.88(1H, d, J=8Hz), 7.92(1H, d, J=8Hz).

#### 製造例98-1

製造例 14-1 と同様にして、2-2 ロロー3-( ヒドロキシメチル)キノリン (300 mg) とメタンスルホニルクロリド (89 mg) から2-2 ロロー3-( (2 タンスルホニルオキシ)メチル)キノリンと2-2 ロロー3-( 2 ロロ

メチル)キノリンの混合物(377mg)を淡黄色粉末として得た。これは精製せずにそのまま次の反応に用いた。

# 製造例98-2

3-((2-2)-3-4) 3 - ((2-2) - 3 - ((2-2) - 3 - ((2-2) - 3 - ((2-2) - 3 - ((2-2) -

製造例 14-2と同様にして、2-メチル-3 H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(200 mg)と2-クロロ-3-((メタンスルホニルオキシ)メチル)キノリン(313 mg、2-クロロ-3-(クロロメチル)キノリンとの混合物)から、3-((2-クロロキノリン-3-イル)メチル)-2-メチル-3 H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(112 mg)を淡黄色結晶として、1-((2-クロロキノリン-3-イル)メチル)-2-メチル-1 H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(100 mg)を淡黄色結晶として得た。

3-((2-)001年ノリン-3-4ル)メチル)-2-メチル-3 H-4ミダ ゾ  $\{4,5-$ b $\}$  ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル:

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$ : 2.63(3H, s), 3.97(3H, s), 5.80(2H, s), 7.39(1H, s), 7.50(1H, t, J=7Hz), 7.58(1H, d, J=8Hz), 7.72(1H, t, J=8Hz), 8.03(1H, d, J=8Hz), 8.12(1H, d, J=8Hz), 8.18(1H, dd, J=1, 8Hz).

1-((2-)001年ノリン-3-4ル)メチル)-2-メチル-1 H-4ミダ (4,5-b) ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル:

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDC1}_{3})$  : 2.70(3H, s), 4.03(3H, s), 5.59(2H, s), 7.10(1H, s), 7.49-7.62(3H, m), 7.70-7.78(1H, m), 8.02-8.20(2H, m).

製造例98-3

3-((2-クロロキノリン-3-イル)メチル)-2-メチル-3H-イミダ

ゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6})$ : 2.60(3H, s), 5.74(2H, s), 7.58(1H, t, J=7Hz), 7.70(1 H, s), 7.80(1H, t, J=8Hz), 7.91(1H, d, J=8Hz), 8.00(2H, t, J=8Hz), 8.16(1H, d, J=8Hz).

# 製造例99-1

3-(2-2-1)-4-(-1)-1 (トリフルオロメチル) ベンジル) -2-1 ( -2-1 ( -2-1 ) ピリジン-2-1 ( -2-1 ) ポンジル ( -2-1 ) ピリジン-2-1 ( -2-1 ) ペンジル ( -2-1 ) ピリジン-2-1 ) ピリジン-2-1 ( -2-1 ) ピリジン-2-1 ) ピリジン-2-1 ) ポン酸メチルエステル

3-(2-2-1)-4-(-1)-3-1 3-(2-2-1)-4-(-1)-3-1 3-(2-2-1)-4-(-1)-3-1 3-(2-2-1)-4-(-1)-3-1 3-(2-2-1)-4-(-1)-3-1 3-(2-2-1)-4-(-1)-3-1 3-(2-2-1)-4-(-1)-3-1 3-(2-2-1)-4-(-1)-3-1 3-(2-2-1)-3-1 3-

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$  : 2.54(3H, s), 3.99(3H, s), 5.71(2H, s), 6.73(1H, d, J=8 Hz), 7.38(1H, d, J=8Hz), 7.72(1H, s), 8.08(1H, d, J=8Hz), 8.17(1H, d, J=8Hz).

 $^{1}$ H-NMR(CDC1<sub>3</sub>): 2.67(3H, s), 4.03(3H, s), 5.49(2H, s), 6.57(1H, d, J=8 Hz), 7.40(1H, d, J=8Hz), 7.53(1H, d, J=8Hz), 7.76(1H, s), 8.10(1H, d, J=8Hz).

## 製造例99-2

3-(2-2-1)-4-(-1)-3-1 (1) 3-(2-2-1)-4-(-1)-3-1 (1) 3-(2-2-1)-4-(-1)-3-1 (1) 3-(2-2-1)-4-(-1)-3-1 (1) 3-(2-2-1)-4-(-1)-3-1 (1) 3-(2-2-1)-4-(-1)-3-1 (1) 3-(2-2-1)-4-(-1)-3-1 (1) 3-(2-2-1)-4-(-1)-3-1 (1) 3-(2-2

製造例 4-7 と同様にして、3-(2-2) ロロー 4-( トリフルオロメチル)ベンジル)-2- メチル-3 H- イミダゾ [4,5-b] ピリジン-5- カルボン酸メチルエステル(1 1 9 m g)から目的物(1 0 3 m g)を白色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6})$  : 2.53(3H, s), 5.69(2H, s), 6.75(1H, d, J=8Hz), 7.60(1 H, d, J=8Hz), 8.02(1H, d, J=8Hz), 8.03(1H, s), 8.15(1H, d, J=8Hz).

#### 製造例100-1

製造例 14-2と同様にして、2-メチル-3 H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(150 m g)と1-ブロモナフタレン-2-イルメチル-ブロミド(259 m g)から、3-(1-ブロモナフタレン-2-イルメチル)-2-メチル-3 H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(1122 m g)を白色結晶として、1-(1-ブロモナフタレン-2-イルメチル)-2-メチル-1 H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(198 m g)を白色結晶として得た。

3-(1-プロモナフタレン-2-イルメチル)-2-メチル-3H-イミダゾ [4,5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル:

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$ : 2.50(3H, s), 3.97(3H, s), 5.92(2H, s), 6.65(1H, d, J=8 Hz), 7.56(1H, t, J=8Hz), 7.64(2H, dt, J=1, 8Hz), 7.77(1H, d, J=8Hz), 8.0 8(1H, d, J=8Hz), 8.17(1H, d, J=8Hz), 8.37(1H, d, J=8Hz).

1-(1-プロモナフタレン-2-イルメチル)-2-メチル-1H-イミダゾ [4,5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル:

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$  : 2.68(3H, s), 4.02(3H, s), 5.67(2H, s), 6.52(1H, d, J=8 Hz), 7.53-7.60(2H, m), 7.68(2H, dt, J=2, 7Hz), 7.81(1H, d), 8.07(1H, d), 8.36(1H, d, J=7Hz).

# 製造例100-2

3-(1-プロモナフタレン-2-イルメチル)-2-メチル-3H-イミダゾ [4,5-b] ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4-7 と同様にして、3-(1-7) ロモナフタレンー 2-4 ルメチル) -2-4 チルー 3 Hーイミダゾ〔4, 5-b〕 ピリジンー 5- カルボン酸メチル エステル(1 0 5 m g)から目的物(8 1 m g)を白色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6})$  : 2.51(3H, s), 5.83(2H, s), 6.62(1H, d. J=8Hz), 7.62(1 H, t, J=8Hz), 7.75(1H, t, J=8Hz), 7.86(1H, d. J=8Hz), 7.96(1H, d. J=8Hz), 8.03(1H, d. J=8Hz), 7.17(1H, d. J=8Hz), 8.31(1H, d. J=8Hz).

#### 製造例 1 0 1

3-(4-) ロモー 2- クロロベンジル) -2- メチルー 3 H- イミダゾ〔4, 5- b〕 ピリジンー 5- カルボン酸メチルエステルおよび 1- (4- ブロモー 2- クロロベンジル) -2- メチルー 1 H- イミダゾ〔4, 5- b〕 ピリジンー 5- カルボン酸メチルエステル

製造例 14-2 と同様にして、2-メチルイミダゾ〔4, 5-b〕ピリジンー 5-カルボン酸メチルエステル(400 mg)と4-プロモー2-クロロー1-((メタンスルホニルオキシ)メチル)ベンゼン(689 mg)から、3-(4-プロモー2-クロロベンジル)-2-メチルー3 H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(400 mg)を白色粉末として、1-

 $-(4-プロモー2-クロロベンジル)-2-メチルー1H-イミダゾ_〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(250mg)を淡黄色粉末として得た。$ 

3-(4-) ロモー 2- クロロベンジル) -2- メチルー 3 H- イミダゾ〔4, 5- b〕 ピリジンー 5- カルボン酸メチルエステル

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$ : 2.54(3H, s), 4.00(3H, s), 5.62(2H, s), 6.53(1H, d, J=8 Hz), 7.25(1H, d, J=8Hz), 7.61(1H, s), 8.08(1H, d, J=8Hz), 8.16(1H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/z 396 (M+1)

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$ : 2.64(3H, s), 4.01(3H, s), 5.49(2H, s), 6.36(1H, d, J=8 Hz), 7.29(1H, d, J=8Hz), 7.53(1H, d, J=8Hz), 7.65(1H, s), 8.09(1H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/z 396 (M+1)

製造例102-1

2, 7-iジメチルー1 H-iイミダゾ [4, 5-b] ピリジンー4-iオキシド [2, 7-iジメチルー1 H-iイミダゾ [4, 5-b] ピリジン [4, 29g] の クロロホルム [43m] 溶液にm-クロロ過安息香酸 [80%、[7, 55g] を室温で加え [4, 5-b] で放冷後反応混合物を直接シリカゲル カラムクロマトグラフィー [4, 5-b] で精製し、さらに酢酸エチルで粉末化して目的物 [4, 61g] を褐色粉末として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6})$  : 2.46(3H, s), 2.52(3H, s), 6.93(1H, d, J=5Hz), 7.98(1H, d, J=5Hz).

製造例102-2

5-2000-2, 7-33メチル-11 H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン2. 7-33メチル-11 H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-4-34+シド(

4. 45g)のクロロホルム(4.5 m1)およびオキシ塩化リン(2.5.4 m1)の混合物を80℃で3時間攪拌した後、減圧下に濃縮乾固した。残渣を氷(75g)に注ぎ、氷冷下にアンモニア水で中和した。室温で30分間攪拌後、析出した固体を濾取、水洗して目的物(3.66g)を灰色粉末として得た。

 $^{1}H-NMR(DMSO-d_{6})$ : 2.49(3H, s), 2.52(3H, s), 7.08(1H, s).

# 製造例102-3

5 - プロモー 2, 7 - ジメチルー 1 H - イミダゾ〔4, 5 - b〕ピリジン製造例 9 - 1 と同様にして、6 - クロロー 2, 7 - ジメチルー 1 H - イミダゾ〔4, 5 - b〕ピリジン(3. 6 g)から目的物(4. 0 7 g)を褐色固体として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6})$  : 2.44-2.57(6H, overlapped with DMSO-d  $_{6}$  ), 7.20(1H, s).

Mass(ESI) : m/z 226 (M-1)

### 製造例102-4

2, 7 - ジメチル - 1 H - イミダゾ〔4, 5 - b〕ピリジン <math>- 5 -カルボン酸メチルエステル

後述する製造例  $1 \ 1 \ 0 \ - 4$  と同様にして、 $5 \ - 7 \ - 2$ ,  $7 \ - 9 \ / 5 \ / 1 \ /$ 

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.72(3H, s), 2.80(3H, s), 3.49(1H, br s), 4.02(3H, s), 7.91(1H, s).

Mass(ESI) :  $m/e 206 (M+1)^+$ 

# 製造例102-5

3-(1-プロモナフタレン-2-イルメチル)-2, 7-ジメチル-3H-イミダゾ <math>[4, 5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

2, 7-ジメチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(625mg)のN, <math>N-ジメチルホルムアミド(6m1)懸濁

液に氷冷下水素化ナトリウム(鉱物油中70%、125mg)を加え、30分間 攪拌した。この反応混合物に1-プロモナフタレン-2-イルメチループロミド (1.05g) を加え、氷冷下 3 時間攪拌した。反応液にジイソプロピルエーテル (12m1) を加え、沈殿を濾取し、目的物 (1.35g) を白色粉末として 得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3}): 2.49(3\text{H. s}), 2.75(3\text{H. s}), 3.98(3\text{H. s}), 5.91(2\text{H. s}), 6.$  64(1H. d, J=8Hz), 7.49-7.83(4H. m), 8.00 (1H, s), 8.38 (1H, d, J=8Hz).

製造例102-6

 $Mass(ESI) : m/e 426 (M+1)^+$ 

3-(1-プロモナフタレン-2-イルメチル)-2, 7-ジメチル-3 H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4-7 と同様にして、3-(1-7) ロモナフタレンー2-4 ルメチル) -2, 7-9 メチルー 3 Hーイミダゾ〔4, 5-b〕 ピリジンー5- カルボン酸 メチルエステル(1. 3 4 g)から目的物(1. 0 1 g)を白色粉末として得た。  $^{1}$ H-NMR(DMSO- $^{1}$ d。): 2.49(3H, s), 2.62(3H, s), 5.82(2H, s), 6.53(1H, d, J=8Hz), 7.55-8.00(5H, m), 8.29(1H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/e 408, 410  $(M-1)^-$ 

製造例103-1

3-(4-) つい 3-(4-) つい 3-(4-) つい 3-(4-) つい 3-(4-) で 3-(

製造例  $1 \ 0 \ 2 - 6$  と同様にして、 2 、 7 - 9 メチルー 3 H - 4 ミダゾ〔4 、 5 - 6 】 ピリジンー 5 - 7 カルボン酸メチルエステル( $5 \ 5 \ 0$  m g)と 4 - 7 ロモー 2 - 7 ロロー 1 - (( メタンスルホニルオキシ)メチル)ベンゼン( $9 \ 6 \ 3$  m g)から目的物( $9 \ 5 \ 0$  m g)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.52(3H, s), 2.73(3H, s), 3.98(3H, s), 5.59(2H, s), 6.49(1H, d, J=8Hz), 7.22(1H, d, J=8Hz), 7.60(1H, s), 7.99(1H, d, J=8Hz). 製造例 1 0 3 - 2

3-(4-プロモー2-クロロベンジル)-2, 7-ジメチルー<math>3H-1ミダゾ [4, 5-b] ピリジンー5-カルボン酸

製造例 4-7 と同様にして、3-(4-7) ロモー 2-9 ロロベンジル) -2, 7-9 メチルー 3 Hーイミダゾ〔4, 5-b〕 ピリジンー 5- カルボン酸メチルエステル(9 5 0 m g)から目的物(8 7 0 m g)を無色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6})$  : 2.49(3H, s), 2.62(3H, s), 5.55(2H, s), 6.47(1H, d, J=8Hz), 7.43(1H, dd, J=8, 1Hz), 7.85(1H, d, J=1Hz).

### 製造例104

3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4,5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例 26-2 と同様にして、5-プロモ-3-(2, 4-ジクロロベンジル) -2-メチル-3 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジンから、目的物を淡黄色 粉末として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$ : 2.53(3H, s), 3.99(3H, s), 5.63(2H, s), 6.60(1H, d, J=8 Hz), 7.10(1H, dd, J=8 and 2Hz), 7.47(1H, d, J=2Hz), 8.07(1H, d, J=8Hz), 8.14(1H, d, J=8Hz).

 $Mass(ESI) : m/e 350 (M+H)^+$ 

#### 製造例105-1

製造例 102-6 と同様にして、2, 7-9 メチルイミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5- カルボン酸メチルエステル(500 mg)と2- クロロ-1- ((メタンスルホニルオキシ)メチル)-4- ニトロベンゼン(777 mg)から目的物(759 mg)を淡褐色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.54(3H, s), 2.65(3H, s), 3.83(3H, s), 5.68(2H, s), 6.8 2(1H, d, J=8Hz), 7.90(1H, s), 8.08(1H, dd, J=8, 2Hz), 8.42(1H, d, J=2Hz). 製造例 1 0 5 - 2

3-(2-2-1) 3-

製造例 4-7 と同様にして、3-(2-2) ロロー4-2 トロベンジル) -2 , 7-3 メチルー3 Hーイミダゾ〔4 , 5-b〕 ピリジンー5-3 ルボン酸メチルエステル(755 mg)から目的物(681 mg)を淡褐色粉末として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(DMS0-d_{6})$  : 2.52(3H, s), 2.62(3H, s), 5.69(2H, s), 6.77(1H, d, J=8Hz), 7.85(1H, s), 8.05(1H, dd, J=8, 2Hz), 8.40(1H, d, J=2Hz).

# 製造例106-1

2-アミノー6-ブロモー3-ニトロピリジン

2,6-ジプロモー3-ニトロピリジン(5.00g)のエタノール(10m1)懸濁液に室温でアンモニア/エタノール溶液(6.8M、15m1)を加え、反応容器を密閉して室温で19時間攪拌した。反応混合物に水(25m1)を加え、沈殿を濾取しエタノールで洗浄した。これをエタノール(55m1)に懸濁させて加熱したのち放冷し、沈殿を濾取して目的物(3.19g)を黄色粉末として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6})$  : 6.89(1H, d, J=8Hz), 8.24(1H, d, J=8Hz), 8.25(2H, br s).

Mass(ESI) : m/e 216, 218  $(M-H)^-$ 

製造例106-2

2-(アセトアミド)-6-ブロモ-3-ニトロピリジン

2-7ミノ-6-7ロモ-3-ニトロピリジン(23.9g)の酢酸(48m1)懸濁液に無水酢酸(48m1)、硫酸(2.9m1)を加え65℃で40分間加熱すると、いったん均一になったのち間もなく生成物が沈殿し懸濁液となった。反応混合物を放冷したのち冷水(480m1)中に注ぎ30分間攪拌した。 沈殿を濾取し、水洗して粗生成物を得た。これをエーテル(60m1)に懸濁させたのち濾取して、目的物(27.2g)を淡黄色粉末として得た。

 $^{1}H-NMR(CDC1_{3})$ : 2.54(3H, s), 7.33(1H, d, J=8Hz), 8.33(1H, d, J=8Hz), 9

.95(1H, br s).

Mass(ESI) : m/e 258, 260 (M-H)

製造例106-3

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.17(3H, s), 5.39(2H, s), 7.54(1H, d, J=8Hz), 7.58(1H, d, J=8Hz), 7.69(1H, s), 7.79(1H, d, J=8Hz), 8.14(1H, d, J=8Hz).

製造例106-4

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.49(3H, s), 5.58(2H, s), 6.67(1H, d, J=8Hz), 7.41(1H, d, J=8Hz), 7.44(1H, d, J=8Hz), 7.75(1H, s), 7.87(1H, d, J=8Hz).

Mass(ESI): m/e 361, 363  $(M+H)^+$ 

製造例106-5

5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例 26-2 と同様にして、5-プロモ-3-(2-クロロ-4-シアノベンジル) -2-メチル-3 H-イミダゾ〔4, 5-b〕 ピリジン(546 mg)から目的物(482 mg)を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.54(3H, s), 3.98(3H, s), 5.70(2H, s), 6.73(1H, d, J=8Hz), 7.42(1H, d, J=8Hz), 7.76(1H, s), 8.09(1H, d, J=8Hz), 8.16(1H, d, J=8Hz).

 $Mass(ESI) : m/e 341 (M+H)^+$ 

製造例106-6

3-(2-2-1) -(2-2-1

5-6] ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4-7 と同様にして、3-(2-2) ロロー 4-2 アノベンジル) -2-4 メチルー 3 Hーイミダゾ〔4, 5-b〕 ピリジン -5-4 ルボン酸メチルエステル (6.7 mg) から目的物 (3.9 mg) を淡褐色粉末として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6})$ : 2.52(3H, s), 5.68(2H, s), 6.72(1H, d, J=8Hz), 7.69(1 H, d, J=8Hz), 8.01(1H, d, J=8Hz), 8.14(1H, d, J=8Hz), 8.20(1H, s).

 $Mass(ESI) : m/e 325 (M-H)^{-}$ 

製造例107-1

2-クロロー4-フェニルトルエン

製造例11-2と同様にして、2-2ロロ-4-3ードトルエン(2.3g)から目的物(1.9g)を淡褐色油状物として得た。

 $^{1}H-NMR(CDC1_{3}): 2.40(3H. s), 7.23-7.60(8H. m).$ 

製造例107-2

2-クロロー4-フェニルベンジルーブロミド

製造例93-1と同様にして、2-クロロ-4-フェニルトルエン (3.6g) から目的物 (3.22g) を無色結晶として得た。

 $^{1}H-NMR(CDC1_{3}): 4.64(2H, s), 7.35-7.63(8H, m).$ 

mp 73-74 °C

製造例107-3

6-ブロモー2-(N-(2-クロロー4-フェニルベンジル)アセトアミド) -3-ニトロピリジン

製造例 $1 \ 0 \ 6 \ - 3$  と同様にして、 $2 \ - ($  アセトアミド $) \ - 6 \ -$  ブロモー $3 \ -$  トロピリジン(1 0 g)と $2 \ -$  クロロー $4 \ -$  フェニルベンジルーブロミド(1 1 g)から目的物(1 0 g)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.25(3H. br s), 5.42(2H. br s), 7.32-7.70(9H. m), 8.11 (1H. d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/z 458 (M-H)

製造例107-4

5-プロモー3-(2-クロロー4-フェニルベンジル) -2-メチルー<math>3H-4イミダゾ $\{4,5-b\}$ ピリジン

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.61(3H, s), 5.62(2H, s), 6.71(1H, d, J=8Hz), 7.32-7.5 5(7H, m), 7.68(1H, s), 7.92(1H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/z 414 (M+1)

製造例108-1

6-プロモー2-(N-(2-クロロー4-(トリフルオロメチル) ベンジル) アセトアミド) -3-ニトロピリジン

製造例106-3と同様にして、2-(rセトアミド)-6-ブロモ-3-ニトロピリジン(2.00g)と2-クロロ-1-((メタンスルホニルオキシ)

メチル) -4-(トリフルオロメチル) ベンゼン(2.33g) から目的物(2.60g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.20(3H, br s), 5.40(2H, br s), 7.53(2H, d, J=8Hz), 7.66(1H, br s), 7.78(1H, d, J=8Hz), 8.12(1H, d, J=8Hz).

### 製造例108-2

5 - プロモー3 - (2 - クロロー4 - ( トリフルオロメチル) ベンジル) - 2 - メチルー3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン

製造例106-4と同様にして、6-プロモ-2-(N-(2-クロロ-4-(N-(2-クロロ-4-(N-(2-クロロ-4-(N-(2-0) から目的物(1.55g)を淡黄色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDC1}_{3})$ : 2.51(3H, s), 5.59(2H, s), 6.68(1H, d, J=8Hz), 7.39(1H, br d, J=8Hz), 7.41(1H, d, J=8Hz), 7.73(1H, br s), 7.88(1H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/z 406 (M+1)

mp 106-107 ℃

# 製造例108-3

3-(2-2-1)-4-(-1)-1 (トリフルオロメチル) ベンジル) -2-1 (カーイミダゾ [4,5-b] ピリジン-5-1 カルボン酸メチルエステル

製造例 26-2 と同様にして、5-プロモー3-(2-クロロー4-(トリフルオロメチル) ベンジル) -2-メチルー3 H - イミダゾ〔4, 5-b〕 ピリジン (1. 50g) から目的物 (1. 47g) を淡褐色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$  : 2.54(3H, s), 3.99(3H, s), 5.71(2H, s), 6.73(1H, d, J=8 Hz), 7.38(1H, d, J=8Hz), 7.72(1H, s), 8.08(1H, d, J=8Hz), 8.17(1H, d, J=8Hz).

### 製造例109-1

2-アミノー6-ブロモー3-ニトロピリジン臭化水素酸塩

2-アミノー6-クロロー3-ニトロピリジン(20.2g)を30%臭化水素/酢酸溶液(100m1)に懸濁させ90℃で攪拌した。4時間後30%臭化

水素/酢酸溶液(100m1)を追加した後、さらに1時間90℃で攪拌した。 その後反応混合物中に臭化水素ガスを少しずつ導入しながらさらに100℃で8時間攪拌を続けた。反応混合物を放冷し、沈殿を濾取してヘキサンで洗浄し目的物(33.0g)を淡黄色粉末として得た。

 $^{1}H-NMR(DMSO-d_{6})$ : 7.63(1H, d, J=8Hz), 8.01(1H, d, J=8Hz).

製造例109-2

2-(アセトアミド)-6-ブロモ-3-ニトロピリジン

製造例106-2と同様にして、2-アミノ-6-ブロモ-3-ニトロピリジン臭化水素酸塩(<math>50.0g)と無水酢酸(100m1)から目的物(40.7g)を淡黄色粉末として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$  : 2.54(3H, s), 7.34(1H, d, J=8Hz), 8.34(1H, d, J=8Hz), 9 .98(1H, br s).

 $Mass(ESI) : m/e 260 (M-1)^{-}$ 

製造例109-3

5-ブロモー2-メチルー1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン

製造例  $1 \ 0 \ 6 \ - 4$  と同様にして、 $2 \ - ($  アセトアミド $) \ - 6 \ -$  プロモー $3 \ - 2 \ - 2 \ - 2 \ - 3 \ - 3 \ - 4 \ - 2 \ - 3 \ - 4 \ - 3 \ - 4 \ - 3 \$ 

MASS(ESI) : m/z 210(M-1)

mp 239−241 °C

製造例109-4

2-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

オートクレーブ中に酢酸パラジウム(1. 18g)、1, 3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン(2. 31g)、5-ブロモー2-メチルー1Hーイミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン(3. 72g)を入れN, N-ジメチルホルムアミド(18. 6m1)、メタノール(14. 9m1)、トリエチルアミン(5. 4

m1)を加えて10気圧の一酸化炭素雰囲気下85℃で14時間攪拌した。反応溶液を放冷し、溶媒を留去したのち残渣にメタノール(60m1)を加えて加熱し、不溶物を熱いまま濾去した。濾液を濃縮し、目的物(2.95g)を白色粉末として得た。

 $^{1}H-NMR(CDC1_{3})$ : 2.82(3H, s), 4.05(3H, s), 8.04(1H, d. J=8Hz), 8.10(1H, d. J=8Hz).

 $Mass(ESI) : m/e 192 (M+1)^+$ 

製造例110-1

6-プロモー 2- (N- (2, 4-ジクロロベンジル) アセトアミド) -3-ニトロピリジン

製造例  $1 \ 0 \ 6 - 3$  と同様にして、2 - ( アセトアミド) - 6 - ブロモー3 - トロピリジン( $1 \ 0$  .  $0 \ g$ )と 2 , 4 - ジクロロベンジルークロリド(8 .  $3 \ g$  )から目的物( $1 \ 1$  .  $7 \ 1 \ g$ )を淡黄色粉末として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$  : 2.20(3H, br s), 5.33(2H, br s), 7.24(2H, d, J=8Hz), 7. 30-7.68(3H, m), 8.11(1H, d, J=8Hz).

製造例110-2

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.48(3H, s), 5.50(2H, s), 6.54(1H, d, J=8Hz), 7.12(1H, dd, J=8 and 2Hz), 7.39(1H, d, J=8Hz), 7.47(1H, d, J=2Hz), 7.86(1H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/e 370, 372  $(M+H)^+$ 

製造例111-1

3-クロロー4-メチルベンジルアルコール

製造例74-4と同様にして、3-クロロ-4-メチル安息香酸(2.5.0g)から目的物(23.0g)を無色油状物質として得た。

 $^{1}H-NMR(CDC1_{3}): 2.36(3H, s), 4.65(2H, s), 7.14(1H, d, J=8Hz).$ 

7. 23(1H, d, J=8Hz), 7. 36(1H, S)

#### 製造例111-2

3-クロロー4-メチルベンズアルデヒド

3-2ロロー4-メチルベンジルアルコール(2.00g)とトリエチルアミン(8.9 m l)のジメチルスルフォキサイド(10 m l)溶液に氷冷下で三酸化硫黄ーピリジン錯体(4.47g)を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を氷水にあけてエーテルで抽出した。有機層を 1 N塩酸、飽和食塩水、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に濃縮乾固して、目的物(1.40g)を淡黄色油状物質として得た。

 $^{1}H-NMR(CDC1_{3}): 2.46(3H, s), 4.65(2H, s), 7.40(1H, d, J=8Hz),$ 

7. 68(1H. d. J=8Hz), 9. 92(1H. s)

### 製造例111-3

2-クロロ-4-(E)-(2-フェニルエテニル)トルエン

製造例73-3と同様にして、3-クロロ-4-メチルベンズアルデヒド(1.40g)とベンジルホスホン酸ジエチルエステル(2.27g)から目的物(

1. 55g) を白色粉末として得た。

 $^{1}H-NMR(CDCl_{3}): 2.38(3H, s), 7.00(1H, d, J=16Hz),$ 

7.08(1H. d. J=16Hz), 7.18-7.53(8H)

#### 製造例111-4

2-クロロ-4-(E)-(2-フェニルエテニル)ベンジルブロミド 製造例93-1と同様にして、2-クロロ-4-(E)-(2-フェニルエテ ニル)トルエン(1.35g)から目的物(309mg)を白色粉末として得た。 <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 4.61(2H, s), 7.01(1H, d, J=16Hz),

7. 14(1H, d, J=16Hz), 7. 24-7. 57(8H)

#### 製造例112-1

3-(2-2-1)-4-(2-1)-2-1 (2-1) ベンジル) -2-1 (2-1) -4 (2-1) -4 (2-1) -4 (2-1) -4 (2-1) -4 (2-1) -4 (2-1) -4 (2-1) -4 (2-1) -4 (2-1) -4 (2-1) -4 (2-1) -4 (2-1) -4 (2-1) -4 (2-1) -4 (2-1) -4 (3-1) -4

3-(2-2)ロロー4-(E)-(2-フェニルエテニル)ベンジル)-2-メチルー3H-イミダゾ [4,5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (2.37g) をメタノール/クロロホルム=1/4 (24m1) に溶解し、酸化白金 (IV) (169mg) を添加した。常圧の水素雰囲気下で4時間攪拌した後、酸化白金 (IV) (169mg) を追加し、常圧の水素雰囲気下でさらに6時間攪拌した。反応液をセライトで濾過し、濾液を減圧濃縮して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル/クロロホルム=1/3で溶出した。目的物の画分を減圧濃縮して目的物 (1.92g) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.53(3H, s), 2.88(4H, s), 4.01(3H, s), 5.64(2H, s).

6.53(1H. d. J=8Hz), 6.89(1H, dd, J=2, 8Hz), 7.12-7.30(6H. m).

8.04(1H, d. J=8Hz), 8.15(1H, d. J=8Hz)

#### 製造例112-2

3-(2-2-1)-4-(2-2-1) インジル) -2-3+1 - -4-3+1 - -

製造例 4-7 と同様にして、3-(2-2) ロロー 4-(2-7) エニルエチル)ベンジル) -2-3 チルー 3 Hーイミダゾ [4,5-b] ピリジン -5- カルボン酸メチルエステル(1.89g)から目的物(1.79g)を白色結晶として得た。

 $^{1}H-NMR(DMSO-d_{6})$ : 2.50(4H, s), 2.84(3H, s), 5.57(2H, s),

6. 45(1H. d, J=8Hz), 7. 09(1H. dd, J=2, 8Hz), 7. 15-7. 20(5H. m),

7. 43(1H. s) 7. 99(1H. d. J=8Hz), 8. 12(1H. d. J=8Hz)

#### 製造例113-1

3-クロロー4-メチル安息香酸エチルエステル

製造例 7 4 - 2 と同様にして、3 - クロロ-4 - メチル安息香酸(2.8.7g)から目的物(28.7g)を淡黄色油状物質として得た。

 $^{1}H-NMR(CDCl_{3}): 1.39(3H, t, J=6Hz), 2.43(3H, s), 4.38(2H, q, J=6Hz),$ 

7. 29(1H, d, J=8Hz), 7. 83(1H, d, J=8Hz), 8. 02(1H, s)

## 製造例113-2

4-ブロモメチルー3-クロロ安息香酸エチルエステル

製造例 93-1 と同様にして、3-2 ロロー 4-3 チル安息香酸エチルエステル (28.7g) から目的物 (39.9g) を淡黄色油状物質として得た。

 $^{1}H-NMR(CDCl_{3}): 1.40(3H, t, J=6Hz), 4.39(2H, q, J=6Hz), 4.60(2H, s),$ 

7.52(1H, d, J=8Hz), 7.92(1H, d, J=8Hz), 8.06(1H, s)

### 製造例113-3

6 - ブロモー 2 - (N - (4 - カルボエトキシー 2 - クロロベンジル) アセタミド) - 3 - ニトロピリジン

製造例106-3と同様にして、2-7セタミド-6-7ロモ-3-ニトロピリジン(24.7g)と4-7ロモメチル-3-クロロ安息香酸エチルエステル(44.8g)から目的物(40.91g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.40(3H, t, J=6Hz), 2.20(3H, s), 4.40(2H, q, J=6Hz), 5.40(2H, s), 7.16-8.22(5H)

## 製造例113-4

製造例106-4と同様にして、2-[N-rセチル-N-(2-クロロ-4-(エトキシカルボニル) ベンジル)] アミノ<math>-6-ブロモ-3-ニトロピリジン (40.8g) から目的物 (32.0g) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.38(3H, t, J=7.5Hz), 4.36(2H, q, J=7.5Hz),

5.57(2H, s), 6.61(1H, d, J=8Hz), 7.40(1H, d, J=8Hz), 7.77(1H, d, J=8Hz), 7.88(1H, d, J=8Hz), 8.11(1H, s)

#### 製造例113-5

3-(2-2-1) -(2-2-

ボンベロールにおいて5 ープロモー3 ー(2 ークロロー4 ー(エトキシカルボニル)ベンジル) ー 2 ーメチルー3 Hーイミダゾ [4, 5 ー b] ピリジン(4 . 9 2 g) をN, N ージメチルホルムアミド(2 7 . 6 m 1) および t ープタノール(2 1 . 7 m 1) の混合溶媒に溶解し、トリエチルアミン(2 . 8 4 g)、1 , 3 ービス(ジフェニルホスフィノ)プロパン(1 . 5 9 g)、酢酸パラジウム(I I)(8 6 5 m g)を添加した。封管し、1 0 気圧の一酸化炭素雰囲気下で 8 5  $\infty$  に加熱しながら 2 4 時間攪拌した。トリエチルアミン(1 . 4 2 g)、1 , 3 ービス(ジフェニルホスフィノ)プロパン(7 9 5 m g)、酢酸パラジウム(1 I)(4 3 3 m g)を順に追加し、再度封管して 1 0 気圧の一酸化炭素雰囲気下で 8 5  $\infty$  に加熱しながら 1 2 時間攪拌した。反応液を濾過し、残渣をクロロホルムで洗浄した後、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール/クロロホルム=1 / 4 9 で溶出し、目的物の画分を減圧濃縮した。残渣に酢酸エチル(5 0 m 1)を添加して湯浴上で加熱し、室温で攪拌しながら放冷した。析出した結晶を濾取し、目的物(3 . 6 1 g)を淡黄色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6})$  : 1.30(3H, t, J=7Hz), 2.50(3H, s), 4.28(2H, q, J=7Hz), 5.08(2H, s), 6.70(1H, d, J=8Hz), 7.76(1H, d, J=8Hz), 8.00-8.03(2H, m), 8.14(1H, d, J=8Hz)

### 製造例114-1

5-プロモ-3-(2-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)ベンジル)-2-メチル-3 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン

製造例 76-2 と同様にして、5- ブロモー3-(2- クロロー4-( エトキシカルボニル) ベンジル) -2- メチルー3 H - イミダゾ [4, 5-b] ピリジン (15.0g) から目的物 (11.5g) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 2.46(3H, s), 4.47(2H, d, J=5Hz), 5.32(1H, t, J=5Hz), 5.50(2H, s), 6.55(1H, d, J=8Hz), 7.16(1H, d, J=8Hz), 7.44(1H, d, J=8Hz), 7.48(1H, s), 7.99(1H, d, J=8Hz)

MS(ESI) m/e : 366, 368.

### 製造例114-2

3-(2-2-1)-4-(ヒドロキシメチル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ <math>[4,5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例 26-2 と同様にして、5-プロモ-3-(2-クロロ-4-(ヒドロキシメチル) ベンジル) -2-メチル-3 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン (12.7g) から目的物 (9.95g) を淡黄色結晶として得た。

 $^{1}H-NMR(DMSO-d_{6})$ : 2.50(3H, s), 3.86(3H, s), 4.46(2H, d, J=5Hz),

5.31(1H, t, J=3Hz), 5.59(2H, s), 6.53(1H, d, J=8Hz), 7.14(1H, d, J=8Hz),

7.49(1H. s). 8.02(1H. d. J=8Hz), 8.15(1H. d. J=8Hz)

MS(ESI) m/e : 346(M+H), 691(2M+H), 713(2M+Na).

#### 製造例114-3

3-(2-2-1)-4-((メタンスルホニルオキシ)メチル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ <math>[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例 14-1 と同様にして、3-(2-0) ロロー4-(E) ドロキシメチル) ベンジル) -2- メチルー 3 H - イミダゾ [4, 5-b] ピリジン -5- カルボン酸メチルエステル(3.6g)と塩化メタンスルホニル(1.43g)から目的物(4.2g)を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.54(3H, s), 3.00(3H, s), 4.00(3H, s), 5.16(2H, s),

5.68(2H, s), 6.65(1H, d, J=8Hz), 7.15(1H, d, J=8Hz), 7.51(1H, s),

8.07(1H, d, J=8Hz), 8.15(1H, d, J=8Hz)

MS(ESI) m/e : 424(M+H), 446(M+Na).

製造例114-4

3-(2-2-1)-4-((7-1)-1)-3-(1-1)-4-((7-1)-1)-3-(1-1)-4-((7-1)-1)-3-(1-1)-4-((7-1)-1)-3-(1-1)-4-((7-1)-1)-3-(1-1)-4-((7-1)-1)-3-(1-1)-4-((7-1)-1)-3-(1-1)-4-((7-1)-1)-3-(1-1)-4-((7-1)-1)-3-(7-1)-4-((7-1)-1)-3-(7-1)-4-((7-1)-1)-3-(7-1)-4-((7-1)-1)-3-(7-1)-3-(7-1)-4-(7-1)-

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.54(3H, s), 4.00(3H, s), 5.01(2H, s), 5.69(2H, s),

6.63(1H. d. J=8Hz), 6.91-7.01(3H. m), 7.16(1H. d. J=8Hz),

7.25-7.34(2H, m), 7.55(1H, s), 8.07(1H, d, J=8Hz), 8.15(1H, d, J=8Hz) MS(ESI) m/e : 422(M+H).

製造例114-5

3-(2-2-1)-4-((7-1)-1)-3-1 メチル)ベンジル)-2-1 メチル -3H-1 イミダゾ [4,5-b] ピリジン-5-1 カルボン酸

 $^{1}H-NMR(DMSO-d_{6}): 2.50(3H, s), 5.08(2H, s), 5.64(2H, s),$ 

6.52(1H, br peak), 6.89-7.03(3H, m), 7.23-7.34(3H, m), 7.64(1H, s),

7. 98(1H, d, J=8Hz), 8.10(1H, d, J=8Hz)

MS(ESI) m/e : 406(M-H).

製造例115-1

3-(2-2-1)-4-(3+1) 3-(2-2-1) -2-3+1 -4-1 -

ン塩酸塩(115mg)から目的物(128mg)を淡黄色結晶として得た。 ¹H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.25(6H, s), 2.52(3H, s), 3.40(2H, s), 3.99(3H, s),

5.67(2H, s), 6.58(1H, d, J=8Hz), 7.06(1H, d, J=8Hz), 7.45(1H, s),

8.07(1H. d. J=8Hz), 8.15(1H. d. J=8Hz)

MS(ESI) m/e : 373(M+H).

### 製造例115-2

3-(2-2-1)-4-(3+1) 3-(2-2-1) ペンジル) -2-3+1 3-(2-2-1) -2-3+1 3-(2-2-1) -2-3+1 3-(2-2-1) -2-3+1 3-(2-2-1) -2-3+1 3-(3-2-1) 3-(3-2-1)

製造例 4-7 と同様にして、3-(2-2) ロロー 4-(3) メチルアミノメチル ) ベンジル) -2- メチルー 3 H - イミダゾ [4 , 5- b ] ピリジン -5- カルボン酸メチルエステル(1 2 0 m g)から目的物(1 1 6 m g)を淡黄色結晶として得た。

 $^{1}H-NMR(DMSO-d_{6})$ : 2.45-2.61(9H. m). 4.04(2H. br peak), 5.63(2H. s).

6.62(1H. d. J=8Hz), 7.33(1H. d. J=8Hz), 7.74(1H. s), 8.01(1H. d. J=8Hz),

8.15(1H, d, J=8Hz)

MS(ESI) m/e : 357(M-H).

#### 製造例116-1

3-(2-0)ロロー4-((メタンスルホニルオキシ)メチル)ベンジル)ー2-メチルー3H-イミダゾ [4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(300mg)のジクロロメタン(6.0m1)溶液にイミダゾール(193mg)を加えて室温で一夜攪拌した。反応液を水にあけ、クロロホルムにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下に濃縮乾固した。残渣をジエチルエーテルにて洗浄、ろ取することにより、目的物(213mg)を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.53(3H, s), 3.99(3H, s), 5.08(2H, s), 5.65(2H, s),

6.62(1H, d, J=8Hz), 6.84-6.93(2H, m), 7.11(1H, s), 7.21(1H, s),

7.53(1H. s), 8.06(1H. d. J=8Hz), 8.15(1H. d. J=8Hz)

MS(ESI) m/e : 396(M+H).

#### 製造例116-2

3-(2-2-1) 3-(1-2-1) 3-

製造例 4-7 と同様にして、3-(2-2) ロロー 4-(4 に ダゾールー 1-4 イル)メチル)ベンジル) -2- メチルー 3 Hーイミダゾ [4,5-b] ピリジンー 5- カルボン酸メチルエステル(2 3 5 mg)から目的物(2 0 4 mg)を淡黄色結晶として得た。

 $^{1}H-NMR(DMSO-d_{6}): 2.50(3H. s), 5.21(2H. s), 5.58(2H. s).$ 

6.65(1H, d, J=8Hz), 7.00(1H, s), 7.10(1H, d, J=8Hz), 7.26(1H, s),

7. 47(1H, s), 7. 93(1H, s), 7. 99(1H, d, J=8Hz), 8. 13(1H, d, J=8Hz)

MS(ESI) m/e : 380.1(M-H).

#### 製造例117-1

3-(2-2-1-4-((ピペリジン-1-4ル) メチル) ベンジル) -2- メチル-3H-イミダゾ <math>[4,5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例116-1と同様にして、3-(2-2)ロロー4-((メタンスルホニルオキシ) メチル) ベンジル) -2-メチル-3 H-イミダゾ [4,5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(200 mg)とピペリジン(80 mg)から目的物(174 mg)を淡黄色結晶として得た。

 $^{1}H-NMR(CDCl_{3}): 1.36-1.48(2H, m), 1.48-1.64(4H, m), 2.27-2.40(4H, m),$ 

- 2.54(3H, s), 3.40(2H, s), 4.00(3H, s), 5.66(2H, s), 6.54(1H, d. J=8Hz),
- 7.04(1H, d, J=8Hz), 7.43(1H, s), 8.06(1H, d, J=8Hz).
- 8.15(1H, d, J=8Hz)

MS(ESI) m/e : 413.2(M+H).

#### 製造例117-2

製造例 4-7 と同様にして、3-(2-2) ロロー 4-(() ピペリジンー 1-4 ル) メチル) ベンジル) -2- メチルー 3 H - 4 H

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 1.45(2H, br peak), 1.64(4H, br peak), 2.54(3H, s),

- 2.79(4H. br peak), 4.02(2H. br peak), 5.62(2H. s), 6.60(1H. d. J=8Hz),
- 7.31(1H, d, J=8Hz), 7.73(1H, s), 8.00(1H, d, J=8Hz), 8.15(1H, d, J=8Hz) MS(ESI) m/e : 399.3(M+H).

### 製造例118-1

後述する実施例 1 1 8 と同様にして、3-(2-2) ロロー 4-((メタンスルホニルオキシ) メチル) ベンジル) <math>-2- メチル-3 H- イミダゾ [4 ,5- b ] ピリジン-5- カルボン酸メチルエステル (200 m g) とチオフェノール (62 m g) から目的物 (182 m g) を淡黄色結晶として得た。

 $^{1}H-NMR(CDC1_{3}): 2.50(3H, s), 4.00(3H, s), 4.01(2H, s), 5.63(2H, s),$ 

- 6.51(1H, d. J=8Hz), 6.98(1H, d. J=8Hz), 7.15-7.30(5H, m), 7.36(1H, s),
- 8.04(1H. d. J=8Hz), 8.14(1H. d. J=8Hz)

MS(ESI) m/e : 438.

## 製造例118-2

3-(2-クロロ-4-(フェニルチオメチル)ベンジル)-2-メチル-3

H- 1 = 4 = 4 = 5 = 6 = 1 =

 $^{1}H-NMR(DMSO-d_{6})$  : 2.47(3H, s), 4.21(2H, s), 5.58(2H, s),

6.50(1H, d, J=8Hz), 7.11-7.22(2H, m), 7.22-7.34(4H, m), 7.53(1H, s).

8.00(1H, d, J=8Hz), 8.13(1H, d, J=8Hz)

MS(ESI) m/e : 422(M-H).

## 製造例119-1

3-(4-((ベンジルオキシ)メチル)-2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル3-(2-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(400mg)のジメチルホルムアミド(8.0ml)懸濁液に氷冷下に水素化ナトリウム(51mg)と臭化ベンジル(277mg)を加え同温で4時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し残渣にクロロホルムと炭酸水素ナトリウムを加え分液した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラム(クロロホルム:メタノール=50:1にて溶出)にて精製し、目的物(322mg)を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.53(3H, s), 3.99(3H, s), 4.48(2H, s), 4.55(2H, s),

5.66(2H, s), 6.59(1H, d, J=8Hz), 7.08(1H, d, J=8Hz), 7.26-7.41(5H, m),

7. 46(1H. s), 8. 06(1H. d. J=8Hz), 8. 15(1H. d. J=8Hz)

MS(ESI) m/e : 436.

#### 製造例119-2

3-(4-((ベンジルオキシ) メチル) -2-クロロベンジル) -2-メチル -3 H-イミダゾ <math>[4, 5-b] ピリジン-5-カルボン酸

#### 晶として得た。

 $^{1}H-NMR(DMSO-d_{6})$ : 4.51(4H, s-like), 5.62(2H, s), 6.55(1H, d, J=8Hz),

7.21(1H, d, J=8Hz), 7.24-7.40(5H, m), 7.53(1H, s), 8.01(1H, d, J=8Hz),

8.14(1H, d, J=8Hz)

MS(ESI) m/e : 420(M-H).

#### 製造例120-1

5-プロモー3-(4-カルボキシー2-クロロベンジル) -2-メチルー3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン

 $^{1}H-NMR(DMSO-d_{6})$ : 2.50(3H, s), 5.57(2H, s), 6.70(1H, d, J=8Hz),

7.45(1H. d. J=8Hz), 7.79(1H. d. J=8Hz), 7.95-8.09(2H. m)

MS(ESI) m/e: 378, 380, 382.

## 製造例120-2

室温下、5-プロモ-3-(4-カルボキシ-2-クロロベンジル) -2-メチル-3 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン(2. 75g) のN, N-ジメチルホルムアミド(30m1) 溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩(1. 66g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(1. 37g) と1, 2-フェニレンジアミン(781mg) を加え、1時間攪拌した。反応液を同条件にて一晩放置した後、減圧下に濃縮乾固し、残渣をクロロホルムと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて分液した。一部析出した固体をろ取後、有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥、溶媒を減圧留去した。先程ろ取した固体と残渣を合わせ、エーテルにて洗浄してアミド体(2. 97g) を得た。得られたアミド体(2. 97g) のエタノール(100m1) 懸濁液に、p-

トルエンスルホン酸一水和物(150mg)を加え、48時間加熱還流後、残渣をクロロホルムと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて分液した。水層をクロロホルム-メタノール混合液(10:1)にてさらに抽出した後、有機層を合し、硫酸マグネシウムにて乾燥、溶媒を減圧留去した。残渣を、酢酸エチルにて洗浄、ろ取することにより目的物(2.39g)を淡黄色粉末として得た。

 $^{1}H-NMR(DMSO-d_{6})$ : 2.52(3H, s), 5.59(2H, s), 6.81(1H, d, J=8Hz),

7.17-7.26(2H, m), 7.47(1H, d, J=8Hz), 7.55-7.65(2H, m),

7.97-8.06(2H, m), 8.33(1H, s)

MS(ESI) m/e : 450, 452, 454.

製造例120-3

3-[4-(ベンズイミダゾールー2-イル)-2-クロロベンジル]-2-メチルー3H-イミダゾ [4,5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル製造例26-2と同様にして、<math>5-プロモー3-[4-(ベンズイミダゾール-2-イル)-2-クロロベンジル]-2-メチルー3H-イミダゾ [4,5-b] ピリジン(1.85g)から目的物(1.38g)を淡黄色結晶として得た

 $^{1}H-NMR(DMSO-d_{6})$  : 2.58(3H, s), 3.86(3H, s), 5.68(2H, s),

6.80(1H, d, J=8Hz), 7.17-7.27(2H, m), 7.55-7.66(2H, m),

7.98-8.09(2H, m), 8.19(1H, d. J=8Hz). 8.35(1H, s)

MS(ESI) m/e : 430(M-H).

製造例120-4

3-[4-(ベンズイミダゾール-2-イル)-2-クロロベンジル]-2-メチル-3H-イミダゾ <math>[4,5-b] ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4-7 と同様にして、3-[4-(ベンズイミダゾール-2-イル)-2-クロロベンジル] -2-メチル-3H-イミダゾ [4,5-b] ピリジンー5-カルボン酸メチルエステル(300mg)から目的物(260mg)を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 2.58(3H. s), 5.70(2H. s), 6.81(1H. d. J=8Hz), 7.21-7.31(2H, m), 7.60-7.69(2H, m), 7.98-8.06(2H, m),

8.16(1H, d, J=8Hz), 8.37(1H, s)

MS(ESI) m/e : 416(M-H).

### 製造例121-1

2-メチル-3-[4-(1-メチルベンズイミダゾール-2-イル)-2-クロロベンジル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

3-[4-(ベンズイミダゾールー2-イル)-2-クロロベンジル]-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(325mg)、ヨウ化メチル(107mg)、炭酸カリウム(198mg)及びジメチルホルムアミド(10ml)の混合物を室温で一夜攪拌後、減圧下に濃縮乾固した。残渣をクロロホルムに懸濁し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で一回ずつ洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下に濃縮乾固し、残渣をエーテル中ですりつぶして目的物(282mg)を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.60(3H, s), 3.85(3H, s), 4.01(3H, s), 5.78(2H, s), 6.77(1H, d, J=8Hz), 7.27-7.44(3H, m), 7.50(1H, d, J=8Hz),

7.76-7.84(1H, m), 7.95(1H, s), 8.10(1H, d, J=8Hz), 8.17(1H, d, J=8Hz) MS(ESI) m/e : 446(M+H).

#### 製造例121-2

g) を淡黄色結晶として得た。

 $^{1}H-NMR(DMSO-d_{6})$ : 2.59(3H, s), 3.88(3H, s), 5.74(2H, s).

6.72(1H, d, J=8Hz), 7.20-7.40(2H, m), 7.59-7.80(3H, m),

7.98-8.13(2H, m), 8.18(1H, d, J=8Hz)

MS(ESI) m/e : 430(M-H).

### 製造例122-1

3-((ベンズイミダゾールー2ーイル) メチル) -2-メチルー<math>3 H-イミダゾ [4,5-b] ピリジンー5-カルボン酸メチルエステルおよび1-((ベンズイミダゾール-2-イル) メチル) -2-メチル-1 H-イミダゾ <math>[4,5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例 14-2 と同様にして、2-メチルイミダゾ [4,5-b] ピリジンー 5-カルボン酸メチルエステル(100 mg)から3-((ベンズイミダゾール -2-イル)メチル)-2-メチル-3 H-イミダゾ [4,5-b] ピリジンー 5-カルボン酸メチルエステル(20 mg)と1-((ベンズイミダゾール-2-イル)メチル)-2-メチル-1 H-イミダゾ [4,5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(20 mg)をともに褐色粉末として得た。

3-((ベンズイミダゾール-2-イル)メチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

 $^{1}H-NMR(CDC1_{3}): 2.88(3H, s), 4.10(3H, s), 5.69(2H, s),$ 

7.20-7.80(4H), 8.03(1H, d, J=8Hz), 8.12(1H, d, J=8Hz)

1-((ベンズイミダゾールー2-イル) メチル) -2-メチルー<math>1 H-イミダゾ [4,5-b] ピリジンー5-カルボン酸メチルエステル

 $^{1}H-NMR(CDC1_{3}): 2.30(3H. s), 3.83(3H. s), 5.66(2H. s),$ 

7. 18-7. 88(6H)

#### 製造例122-2

3-[(1-エチルベンズイミダゾール-2-イル) メチル] -2-メチル-3 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例121-1と同様にして、3-[(ベンズイミダゾール-2-イル)メ

チル] -2-メチル-3 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (380 mg) とヨウ化エチル (194 mg) から目的物 (192 mg) を黄色結晶として得た。

 $^{1}H-NMR(CDCl_{3}): 1.08(3H, t. J=7.5Hz), 2.85(3H, s), 4.04(3H, s),$ 

4.51(2H, q, J=7.5Hz), 5.83(2H, s), 7.23-7.38(3H, m), 7.71-7.80(1H, m),

8.02(1H, d, J=8Hz). 8.12(1H, d, J=8Hz)

MS(ESI) m/e : 350(M+H).

製造例122-3

3-[(1-エチルベンズイミダゾールー2-イル) メチル] -2-メチルー3 H-イミダゾ [4,5-b] ピリジンー5-カルボン酸

製造例 4-7 と同様にして、3-[(1-x+n)(x)] (3-(1-x+n)(x)) メチル] -2-x+n-3 H-イミダゾ [4,5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(226 mg)から目的物(110 mg)を淡黄色結晶として得た。

 $^{1}H-NMR(DMSO-d_{6})$ : 1.33(3H. t. J=7.5Hz). 2.68(3H. s).

4.53(2H, q, J=7.5Hz), 5.91(2H, s), 7.14(1H, t, J=8Hz),

7. 24(1H, t, J=8Hz), 7. 50(1H, d, J=8Hz), 7. 60(1H, d, J=8Hz),

8.00(1H, d. J=8Hz), 8.11(1H, d. J=8Hz)

MS(ESI) m/e : 334(M-H).

製造例123-1

2-クロロー4- (チオフェン-2-イル) トルエン

製造例11-2と同様にして、2-クロロ-4-ヨードトルエン(7.89g

) とチオフェン2-ホウ酸(4.8g)から目的物(6.50g)を得た。

 $^{1}H-NMR(CDCl_{3}): 2.38(3H, s), 7.07(1H, dd, J=5, 4Hz),$ 

7.22(1H, d, J=8Hz), 7.24-7.30(2H), 7.39(1H, d, J=8Hz), 7.60(1H, s)

製造例123-2

2-クロロー4-(チオフェン-2-イル)ベンジルブロミド

製造例 93-1 と同様にして、2-2 ロロー 4-(5+7) ナルエン (1.00g) から目的物 (1.35g) を得た。

 $^{1}H-NMR(CDCl_{3}): 4.61(2H, s), 7.09(1H, t, J=4Hz), 7.30-7.52(4H),$ 

7.63(1H, s)

#### 製造例123-3

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.24(3H, br. s), 5.39(2H, br. s),

7.09(1H, t, J=4Hz), 7.29-7.34(2H), 7.50(1H, br. d. J=8Hz),

7.62(1H. br. d. J=8Hz), 8.11(1H. d. J=8Hz)

# 製造例123-4

製造例106-4と同様にして、6-プロモ-2-(N-(2-クロロ-4-(7プロエン-2-7) ベンジル) アセタミド) -3-ニトロピリジン(83 6 m g) から目的物(647 m g) を得た。

 $^{1}H-NMR(CDC1_{3}): 2.52(3H. br. s), 5.56(2H. s), 6.60(1H. d. J=8Hz),$ 

7.08(1H, t. J=5Hz), 7.26-7.42(4H), 7.67(1H, s), 7.87(1H, d. J=8Hz)

## 製造例123-5

3-(2-2-4-(5-4-2-4-1)) ベンジル) -2-3-4-3 H-イミダゾ [4,5-b] ピリジン-5-3 ルボン酸メチルエステル

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$  : 2.56(3H, s), 4.00(3H, s), 5.69(3H, s),

6.64(1H. d, J=8Hz), 7.07(1H. dd, J=5, 4Hz), 7.22-7.37(3H. m).

7. 67(1H, d, J=2Hz), 8. 07(1H, d, J=8Hz), 8. 15(1H, d, J=8Hz)

MS(ESI) m/e : 398.0(M+H).

## 製造例124-1

3-(2-2)00-4-フェニルベンジル)-2, 7-ジメチル-3H-イミダゾ <math>[4, 5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例  $1 \ 0 \ 2 - 5$  と同様にして、 2 、  $7 - \Im$  メチルー 3 H - イミダゾ [4 、 5 - b ] ピリジンー  $5 - \pi$  カルボン酸メチルエステル(  $9 \ 0 \ 0$  m g )から目的物( 1 4 8 g )を無色結晶として得た。

mp 202-204 °C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.58(3H, s), 2.75(3H, s), 3.99(3H, s), 5.70(2H, s),

6.65(1H, d, J=8Hz), 7.23-7.45(4H, m), 7.51(2H, d, J=8Hz), 7.66(1H, s),

7.99(1H, s)

MS(ESI) m/z : 406(M+1).

## 製造例124-2

3-[2-クロロー4-(チオフェン-2-イル)ベンジル]-2, 7-ジメチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル製造例14-2と同様にして、2, 7-ジメチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(2, 85g)から目的物(4, 60g)を無色結晶として得た。

mp 160-164 °C

 $^{1}H-NMR(CDC1_{3}): 2.57(3H, s), 2.75(3H, s), 4.00(3H, s), 5.67(2H, s),$ 

6.61(1H, d, J=8Hz), 7.07(1H, t, J=4Hz), 7.25-7.35(3H, m),

7. 67(1H. d. J=1Hz), 7. 99(1H. d. J=8Hz), 8. 16(1H. d. J=8Hz)

MS(ESI) m/z : 412(M+1).

製造例125-1

3-(2-2-1) 3-

製造例 4-7 と同様にして、3-(2-2) ロロー 4-7 エニルベンジル) -2 , 7-3 メチルー 3 Hーイミダゾ [4 , 5-b] ピリジンー 5- カルボン酸メチルエステル(1. 45 g)から目的物(1. 33 g)を無色結晶として得た。 mp>250  $^{\circ}$ C

 $^{1}H-NMR(DMSO-d_{6})$  : 2.55(3H, s), 2.64(3H, s), 5.64(2H, s),

6.56(1H, d, J=8Hz), 7.35-7.54(4H, m), 7.62-7.67(2H, m), 7.84-7.89(2H, m) MS(ESI) m/z : 392(M+1).

製造例125-2

3-[2-2-1-4-(チオフェン-2-1-4-1) ベンジル] - 2, 7-ジメチル-3H-1-4-1-3 [4, 5-b] ピリジン-5-カルボン酸

mp>250 ℃

 $^{1}H-NMR(DMSO-d_{6})$ : 2.53(3H, s), 2.64(3H, s), 5.61(2H, s),

6.55(1H, d. J=8Hz), 7.14(1H, t. J=4Hz), 7.49(1H, dd. J=8. 1Hz),

7.58(1H. s), 7.60(1H. br s), 7.87(2H. s)

MS(ESI) m/z : 396(M-1).

製造例126-1

5-カルボン酸メチルエステル(2.55g)から目的物(1.72g)を無色結晶として得た。

 $^{1}H-NMR(CDCl_{3})$ : 2.55(3H, s), 2.74(3H, s), 3.98(3H, s), 5.60(2H, s),

6. 60(1H, d, J=8Hz), 6. 88(1H, d, J=4Hz), 7. 04(1H, d, J=4Hz),

7.21(1H, dd, J=8, 1Hz), 7.57(1H, d, J=1Hz), 7.98(1H, s)

MS(ESI) m/z : 446(M+1).

#### 製造例126-2

7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸

製造例4-7と同様にして、3-[2-クロロ-4-(5-クロロチオフェン

-2-7 (1) ベンジル] -2 (2) 7-3 (3) -3 (4) -3 (4) -3 (4) -3 (5) -3 (7) -3 (7) -3 (8) -3 (9) -3 (9) -3 (1)

リジン-5-カルボン酸メチルエステル(1.23g)から目的物(1.08g

)を無色結晶として得た。

## mp>250 °C

 $^{1}H-NMR(DMSO-d_{6})$  : 2.53(3H, s), 2.63(3H, s), 5.60(2H, s),

6.54(1H, d, J=8Hz), 7.17(1H, d, J=4Hz), 7.42(1H, dd, J=8, 1Hz),

7.49(1H, d. J=4Hz), 7.84-7.88(2H, m)

MS(ESI) m/z : 430(M-1).

### 製造例127-1

2-クロロ-4-(n-ペンタンチオ) 安息香酸メチルエステル

製造例80-1と同様にして、4-プロモー2-クロロ安息香酸メチルエステル (1g) から目的物 (438mg) を無色油状物として得た。

 $^{1}H-NMR(CDC1_{3}): 0.90(3H, t. J=8Hz). 1.29-1.51(4H, m),$ 

1.64-1.76(2H, m), 2.96(2H, t, J=8Hz), 3.90(3H, s),

7. 14(1H, dd, J=8, 1Hz), 7. 29(1H, d, J=1Hz), 7. 78(1H, d, J=8Hz)

## 製造例127-2

4-ベンジルチオー2-クロロ安息香酸メチルエステル

製造例 80-1 と同様にして、4-プロモー2-クロロ安息香酸メチルエステル (1g) から目的物 (908mg) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 3.91(3H, s), 4.19(2H, s), 7.15(1H, dd, J=8, 1Hz),

7.23-7.43(6H, m), 7.75(1H, d. J=8Hz)

### 製造例127-3

2-クロロー4-エチルチオ安息香酸メチルエステル

製造例 80-1 と同様にして、4-プロモー2-クロロ安息香酸メチルエステル(3.65g)から目的物(2.01g)を無色油状物として得た。

 $^{1}H-NMR(CDCl_{3}): 1.37(3H, t. J=7.5Hz), 3.01(2H, q. J=7.5Hz),$ 

3.91(3H, s), 7.15(1H, dd, J=8, 1Hz), 7.29(1H, d, J=1Hz),

7.78(1H, d, J=8Hz)

## 製造例128-1

2-クロロ-4-(n-ペンタンチオ) ベンジルアルコール

製造例 80-2 と同様にして、2-2 ロロー 4-(n-2) 少タンチオ)安息香酸メチルエステル(430 mg)から目的物(354 mg)を無色油状物として得た。

 $^{1}H-NMR(CDC1_{3}): 0.90(3H, t. J=8Hz), 1.29-1.49(4H, m),$ 

1.60-1.72(2H. m), 1.89(1H. t. J=5Hz), 2.91(2H. t. J=8Hz),

4.74(2H. d, J=5Hz), 7.20(1H. d, J=8Hz), 7.29(1H. br s),

7.38(1H, d, J=8Hz)

### 製造例128-2

4-ベンジルチオー2-クロロベンジルアルコール

製造例80-2と同様にして、4-ベンジルチオー2-クロロ安息香酸メチルエステル(900mg)から目的物(787mg)を無色油状物として得た。

 $^{1}H-NMR(CDC1_{3})$ : 1.88(1H, t, J=7Hz). 4.11(3H, s), 4.73(2H, d, J=7Hz).

4.19(2H, s), 7.19(1H, d, J=8Hz), 7.21-7.32(6H, m), 7.36(1H, d, J=8Hz)

製造例128-3

2-クロロー4-エチルチオベンジルアルコール

製造例80-2と同様にして、2-200-4-エチルチオ安息香酸メチルエステル(2.0g)から、目的物(1.69g)を無色油状物として得た。

 $^{1}H-NMR(CDCl_{3}): 1.32(3H, t. J=7.5Hz), 1.92(1H, t. J=7Hz),$ 

2.95(2H, q, J=7.5Hz), 4.74(2H, d, J=7Hz), 7.21(1H, dd, J=8, 1Hz),

7. 30(1H, d, J=1Hz), 7. 38(1H, d, J=8Hz)

### 製造例129-1

2-2-1-((xy)スルホニルオキシ) メチル) -4-(n-x)ンタンチオ) ベンゼン

製造例 14-1 と同様にして、2-0 ロロー4-(n-ペンタンチオ) ベンジルアルコール (350 mg) から目的物を得た。精製せずにそのまま次の反応に用いた。

## 製造例129-2

4 - ベンジルチオー1 - ((メタンスルホニルオキシ)メチル) - 2 - クロロベンゼン

製造例 14-1 と同様にして、4-ベンジルチオー2-クロロベンジルアルコール(350 mg)から目的物を得た。精製せずにそのまま次の反応に用いた。製造例 129-3

2-クロロー4-エチルチオー1-((メタンスルホニルオキシ)メチル)ベンゼン

製造例 14-1 と同様にして、2-2 ロロー4- エチルチオベンジルアルコール (1.66g) から目的物を得た。精製せずにそのまま次の反応に用いた。製造例 130-1

3-[2-クロロ-4-(n-ペンタンチオ) ベンジル]-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステルおよび1-[2-クロロ-4-(n-ペンタンチオ) ベンジル]-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例 14-2と同様にして、2-メチル-3 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(273 m g)から3- [2-クロロー4-(n-ペンタンチオ)ベンジル]-2-メチル-3 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステルを淡黄色結晶(207 m g)として、1-[2-クロロ-4-(n-ペンタンチオ)ベンジル]-2-メチル-3 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステルをアモルファス(293 m g)として得た。

3-[2-2-1-4-(n-ペンタンチオ)ベンジル]-2-メチル-<math>3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル:

mp 64-65 ℃

 $^{1}H-NMR(CDC1_{3}): 0.89(3H, t, J=7.5Hz), 1.26-1.46(4H, m),$ 

1.59-1.70(2H, m), 2.54(3H, s), 2.89(2H, t, J=7.5Hz), 4.00(3H, s),

5.63(2H, s), 6.55(1H, d, J=8Hz), 7.00(1H, d, J=8Hz),

7. 34(1H, d, J=1Hz), 8. 06(1H, d, J=8Hz), 8. 16(1H, d, J=8Hz)

MS(ESI) m/z : 418(M+1).

1-[2-クロロー4-(n-ペンタンチオ)ベンジル]-2-メチルー3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

 $^{1}H-NMR(CDC1_{3}): 0.89(3H, t, J=7.5Hz), 1.26-1.47(4H, m),$ 

1.59-1.71(2H, m), 2.65(3H, s), 2.90(2H, t, J=7.5Hz), 4.01(3H, s),

5.39(2H, s), 6.40(1H, d, J=8Hz), 7.01(1H, dd, J=8, 1Hz),

7.35(1H, br s), 7.56(1H, d, J=8Hz), 8.09(1H, d, J=8Hz)

MS(ESI) m/z : 418(M+1).

#### 製造例130-2

3-[4-(ベンジルチオ)-2-クロロ]-ベンジル-2-メチル-3H-イミダゾ [4,5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステルおよび<math>1-[4-(ベンジルチオ)-2-クロロ] ベンジル-2-メチル-3H-イミダゾ [4,5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例 14-2 と同様にして、2- メチル-3 H- イミダゾ [4, 5- b] ピリジン-5- カルボン酸メチルエステル(5 5 4 m g)から3- [4- (ベンジルチオ)-2- クロロ] - ベンジル-2- メチル-3 H- イミダゾ [4, 5- b] ピリジン-5- カルボン酸メチルエステルを淡黄色結晶(5 9 2 m g)として、1- [4- (ベンジルチオ)-2- クロロ] ベンジル-2- メチル-3 H- イミダゾ [4, 5- b] ピリジン-5- カルボン酸メチルエステルをアモルファス(4 9 5 m g)として得た。

3-[4-(ベンジルチオ)-2-クロロ]-ベンジルー<math>2-メチルー3 H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンー5-カルボン酸メチルエステル:

mp 140-142 ℃

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.51(3H, s), 4.00(3H, s), 4.09(2H, s), 5.61(2H, s),

6.51(1H, d. J=8Hz), 6.99(1H, d. J=8Hz), 7.23-7.31(5H, m),

7.34(1H, br s). 8.05(1H, d. J=8Hz). 8.14(1H, d. J=8Hz)

MS(ESI) m/z : 438(M+1).

1-[4-(ベンジルチオ)-2-クロロ] ベンジルー<math>2-メチルー3 H-イミダゾ [4,5-b] ピリジンー5-カルボン酸メチルエステル:

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.64(3H, s). 4.00(3H, s). 4.10(2H, s). 5.38(2H, s).

6.38(1H, d, J=8Hz), 7.01(1H, br d, J=8Hz), 7.20-7.31(5H, m),

7.36(1H, br s), 7.51(1H, d, J=8Hz), 8.07(1H, d, J=8Hz)

MS(ESI) m/z : 438(M+1).

## 製造例130-3

3-(2-2) -(2-2)

製造例14-2と同様にして、2-メチル-3 H-イミダゾ [4,5-b] ピ リジン-5-カルボン酸メチルエステル(1.57g)から3-(2-クロロー

4-xチルチオベンジル)-2-xチル-3 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステルを淡黄色結晶(1.21g)として、1-(2-クロロ-4-エチルチオベンジル)-2-メチル-3 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステルをアモルファス(947 mg)として得た。

3-(2-2) 2-2

mp 116-117 ℃

 $^{1}H-NMR(CDC1_{3}): 1.31(3H, t. J=7.5Hz), 2.54(3H, s).$ 

- 2.92(2H. q. J=7.5Hz), 4.00(3H. s), 5.63(2H. s), 6.55(1H. d. J=8Hz),
- 7.01(1H, dd. J=8, 1Hz), 7.34(1H, d. J=1Hz), 8.05(1H, d. J=8Hz),
- 8.14(1H, d, J=8Hz)

MS(ESI) m/z : 376(M+1).

1-(2-クロロー4-エチルチオベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル:

mp 150-151 ℃

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.32(3H. t, J=7.5Hz), 2.66(3H. s),

- 2.93(2H, q, J=7.5Hz), 4.02(3H, s), 5.39(2H, s), 6.41(1H, d, J=8Hz),
- 7.02(1H, dd. J=8, 1Hz), 7.36(1H, d, J=1Hz), 7.55(1H, d, J=8Hz),
- 8.07(1H. d. J=8Hz)

MS(ESI) m/z : 376(M+1).

製造例131-1

3-[2-2-1-4-(n-ペンタンチオ) ベンジル] -2-メチル-3H-イミダゾ [4,5-b] ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4-7 と同様にして、3-[2-2000-4-(n-2000)] ベンジル] -2-3 チルー 3 H -4 ミダゾ [4,5-b] ピリジン-5- カルボン酸メチルエステル(200 mg)から目的物(182 mg)を無色結晶として得

た。

mp 178-179 ℃

 $^{1}H-NMR(DMSO-d_{6})$ : 0.83(3H, t, J=7.5Hz), 1.19-1.41(4H, m),

1.49-1.62(2H, m), 2.51(3H, s), 2.97(2H, t, J=7.5Hz), 5.57(2H, s),

6.50(1H. d. J=8Hz), 7.14(1H. dd. J=8, 1Hz), 7.46(1H. d. J=1Hz),

8.00(1H, d, J=8Hz), 8.13(1H, d, J=8Hz)

MS(ESI) m/z : 404(M+1).

### 製造例131-2

3-[4-(ベンジルチオ)-2-クロロ] ベンジルー<math>2-メチルー3 H-イミダゾ [4,5-b] ピリジンー5-カルボン酸

製造例 4-7 と同様にして、 $3-[4-(ベンジルチオ)-2-クロロ] ベンジル-2-メチル-3H-イミダゾ [4,5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (462mg) から目的物 (413mg) を無色結晶として得た。mp 177-185 <math>^{\circ}$ C

 $^{1}H-NMR(DMSO-d_{6})$  : 2.48(3H, s), 4.25(2H, s), 5.55(2H, s),

6.49(1H, d, J=8Hz), 7.13-7.39(6H, m), 7.50(1H, d, J=1Hz),

8.00(1H, d, J=8Hz). 8.13(1H, d, J=8Hz)

MS(ESI) m/e : 424(M+1).

# 製造例131-3

3-(2-2) (2-2)

製造例 4-7 と同様にして、3-(2-9) ロロー4-x チルチオベンジル) -2-x チルー 3 Hーイミダゾ [4, 5-b] ピリジンー5- カルボン酸メチルエステル (1.2g) から目的物 (1.07g) を無色結晶として得た。

mp 202-204 °C

 $^{1}\text{H-NMR}(DMSO-d_{6})$  : 1.21(3H, t. J=7.5Hz), 2.52(3H, s),

2.99(2H, q, J=7.5Hz), 5.57(2H, s), 6.50(1H, d, J=8Hz),

7. 15(1H. dd, J=8, 1Hz), 7. 47(1H, d, J=1Hz), 8. 00(1H, d, J=8Hz),

8.13(1H, d, J=8Hz)

MS(ESI) m/z : 360(M-1).

# 製造例132-1

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.55(3H, s), 4.00(3H, s), 5.06(2H, s), 5.69(2H, s),

6.65(1H, d, J=8Hz), 7.16(1H, d, J=8Hz), 7.19-7.30(2H, m), 7.55(1H, s).

8.07(1H, d. J=8Hz), 8.15(1H, d. J=8Hz), 8.21-8.19(1H, m), 8.36(1H, s) MS(ESI) m/e : 423.1(M+H).

## 製造例132-2

3-(2-2) 2-4-(3-2) 3-2 3-(2-2) 3-(2

製造例 4-7 と同様にして、3-(2-2) ロロー 4-(3-2) ジルオキシ ) メチル) ベンジル) -2- メチルー 3 H- イミダゾ [4,5-b] ピリジンー 5- カルボン酸メチルエステル(2 1 0 mg)から目的物(1 6 2 mg)を淡黄 色結晶として得た。

 $^{1}H-NMR(DMSO-d_{6})$  : 2.52(3H, s), 5.17(2H, s), 5.63(2H, s).

6.59(1H, d, J=8Hz), 7.26-7.36(2H, m), 7.43(1H, dd, J=8, 2Hz),

#### 製造例133-1

3-(4-(N-ブチリルアミノ)-2-クロロベンジル)-2-メチル-3H

- イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例133-2と同様にして、3-(4-r)ミノー2-2ロロベンジル)- 2-xチルー3 Hーイミダゾ [4,5-b] ピリジンー5-カルボン酸メチルエステル (500mg) とベンゼンスルホニルクロリド (191mg) から目的物 (510mg) を無色結晶として得た。

 $^{1}H-NMR(CDC1_{3}): 0.94(3H, t, J=7Hz), 1.64-1.78(2H, m),$ 

- 2.32(2H, t. J=8Hz), 2.48(3H, s), 3.98(3H, s), 5.48(2H, s),
- 6.17(1H, d, J=8Hz), 7.04(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.86(1H, s),
- 8.07(1H, d. J=8Hz), 8.15(1H, d. J=8Hz), 8.67(1H, s)

製造例133-2

3-(4-(N-ベンゾイルアミノ)-2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.50(3H, s), 3.49(3H, s), 5.55(2H, s),

- 6.35(1H, d. J=8Hz), 7.17(1H, d. J=8Hz), 7.37-7.53(3H, m),
- 7.89(2H, d, J=8Hz), 8.06-8.17(3H, m), 8.70(1H, s)

製造例134-1

3-(4-(N-ブチリルアミノ)-2-クロロベンジル)-2-メチルー<math>3H-イミダゾ [4,5-b] ピリジンー5-カルボン酸

製造例 4-7 と同様にして、3-(4-(N-ブチリルアミノ)-2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ <math>[4,5-b] ピリジン-5-カルボ

ン酸メチルエステル (239mg) から目的物 (228mg) を無色結晶として得た。

 $^{1}H-NMR(DMSO-d_{6})$ : 0.89(3H, t. J=7Hz). 1.52-1.63(2H, m),

2.26(2H, t, J=7Hz), 2.50(3H, s), 5.56(2H, s), 6.57(1H, d, J=8Hz).

7.28(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.97-8.02(2H, m), 8.12(1H, d, J=8Hz)

製造例134-2

製造例 4-7 と同様にして、3-(4-(N-ベンゾイルアミノ)-2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ [4,5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(200mg)から目的物(165mg)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 2.52(3H, s), 5.60(2H, s), 6.63(1H, d. J=8Hz), 7.50-7.62(4H, m), 7.92-8.15(5H, m)

製造例135-1

3-(4-(N-ベンゾイル-N-メチルアミノ)-2-クロロベンジル)-2-メチル-3 H-イミダゾ [4,5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

3-(4-(N-ベンゾイルアミノ)-2-クロロベンジル)-2-メチルー3H-イミダゾ [4,5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(300mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(3m1)溶液に室温で60%水素化ナトリウム(油性、30.4mg)を添加し、15分後にヨウ化メチル(108mg)を添加した。室温で2時間攪拌した後、氷水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出した有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、目的物(305mg)を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.45(3H, s), 3.45(3H, s), 4.00(3H, s), 5.59(2H, s),

6.51(1H, d, J=8Hz), 6.76(1H, d, J=8Hz), 7.18-7.25(6H, m),

8.03(1H, d, J=8Hz), 8.12(1H, d, J=8Hz)

#### 製造例135-2

製造例 4-7 と同様にして、3-(4-(N-ベンゾイル-N-メチルアミノ)-2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ [4,5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(288mg)から目的物(257mg)を淡黄色粉末として得た。

 $^{1}H-NMR(DMSO-d_{6})$ : 2.40(3H, s), 2.50(3H, s), 5.55(2H, s),

6.51(1H, d, J=8Hz), 7.01(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.22-7.32(5H, m),

7.49(1H, s), 7.98(1H, d, J=8Hz), 8.11(1H, d, J=8Hz)

#### 製造例136-1

3-(4-(N-ブチリル-N-メチルアミノ)-2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例135-1と同様にして、3-(4-(N-ブチリルアミノ)-2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(<math>250mg)とヨウ化メチル(97mg)から目的物(107mg)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):0.85(3H, t, J=7Hz), 1.56-1.64(2H, m), 2.06(2H, br), 2.58(3H, s), 3.22(3H, s), 4.00(3H, s), 5.69(2H, s), 6.68(1H, d, J=8Hz), 6.94(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.31(1H, s), 8.07(1H, d, J=8Hz), 8.16(1H, d, J=8Hz) 製造例 1 3 6 - 2

3-(4-(N-ブチリル-N-メチルアミノ)-2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸

製造例4-7と同様にして、3-(4-(N-ブチリル-N-メチルアミノ)

-2-クロロベンジル)-2-メチル-3 H-イミダゾ〔4, 5-b〕 ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(102 mg)から目的物(99 mg)を淡黄色粉末として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>):0.77(3H, t. J=7Hz). 1.39-1.51(2H, m), 2.03(2H, br), 2.5 3(3H, s), 3.13(3H, s), 5.64(2H, s). 6.57(1H, d, J=8Hz), 7.17(1H, d, J=8Hz), 7.64(1H, s), 8.01(1H, d, J=8Hz), 8.14(1H, d, J=8Hz)

## 製造例137-1

3-(2-2-1) ロロー 4-(N-(n-2)) アミノ)ベンジル) -2-3 チルー 3 Hーイミダゾ〔4, 5-b〕 ピリジンー5- カルボン酸メチルエステル 製造例 8 3-4 と同様にして、3-(4-2) フェノー 2- クロロベンジル) -2- メチルー 3 Hーイミダゾ〔4, 5-b〕 ピリジンー5- カルボン酸メチルエステル(5 0 0 mg)とバレルアルデヒド(1 6 9 mg)から目的物(4 8 1 mg)を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):0.91(3H, t, J=7Hz), 1.30-1.40(4H, m), 1.55-1.63(2H, m), 2 .55(3H, s), 3.00-3.06(2H, m), 3.73(1H, br), 4.01(3H, s), 5.57(2H, s), 6. 31(1H, d, J=8Hz), 6.55-6.60(2H, m), 8.03(1H, d, J=8Hz), 8.13(1H, d, J=8Hz)

## 製造例137-2

3-(2-2-4-(N-(n-ペンチル) アミノ) ベンジル) -2-メチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4-7 と同様にして、3-(2-2) ロロー 4-(N-(n-2)) アミノ)ベンジル) -2-3 チルー 3 H -4 ミダゾ〔4, 5-b〕 ピリジン -5 ーカルボン酸メチルエステル(200 m g)から目的物(186 m g)を無色粉末として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>):0.86(3H, t), 1.22-1.34(4H, m), 1.43-1.46(2H, m), 2.49(3 H, s), 2.93(2H, m), 5.46(2H, s), 5.96(1H, br), 6.37-6.43(2H, m), 6.64(1H, d, J=2Hz), 7.99(1H, d, J=8Hz), 8.09(1H, d, J=8Hz)

## 製造例137-3

製造例 85-1 と同様にして、3-(2-2) ロロー 4-(N-(n-2)) アミノ)ベンジル) -2-x チルー 3H-4 ミダゾ〔4, 5-b〕 ピリジンー 5- カルボン酸メチルエステル(201mg)と 37% ホルムアルデヒド液(151mg)から目的物(95mg)を淡黄色粉末として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>):0.89(3H, t, J=7Hz), 1.20-1.38(4H, m), 1.46-1.56(2H, m), 2 .85(3H, s), 2.91(3H, s), 3.26(2H, t, J=7Hz), 4.05(3H, s), 5.72(2H, s), 6 .43(1H, dd, J=8, 2Hz), 6.63(1H, d, J=2Hz), 6.91(1H, d, J=8Hz), 8.32(1H, d, J=8Hz), 8.38(1H, d, J=8Hz)

### 製造例137-4

3-(2-2) ロロー 4-(N-x+N-N-(n-x+N)) アミノ)ベンジル) -2-x+N-3 Hーイミダゾ〔4, 5-b〕 ピリジンー5-n ルボン酸製造例 4-7 と同様にして、3-(2-2) ロロー 4-(N-x+N-N-(n-x+N)) アミノ)ベンジル) -2-x+N-3 Hーイミダゾ〔4, 5-b〕 ピリジンー5-n ルボン酸メチルエステル(85 mg)から目的物(50 mg)を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):0.84(3H, t, J=7Hz), 1.15-1.32(4H, m), 1.38-1.48(2H, m), 2.77(3H, s), 2.86(3H, s), 5.66(2H, s), 6.55(1H, dd, J=8, 2Hz), 6.71(1H, d, J=2Hz), 6.90(1H, d, J=8Hz), 8.27(1H, d, J=8Hz), 8.40(1H, d, J=8Hz) 製造例 1 3 8 - 1

3-(4-(N-ベンゼンスルホニルアミノ)-2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル <math>3-(4-アミノ-2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(200mg)のジクロロ

メタン(2m1)溶液にピリジン(95.7mg)を添加した。氷冷下でベンゼンスルホニルクロリド(117mg)を添加し、室温で12時間攪拌した。水を添加し、クロロホルムで抽出した。抽出した有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣にメタノールを添加して結晶化し、結晶を濾取、減圧乾燥し、目的物(213mg)を無色結晶として得た

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):2.45(3H, s), 3.99(3H, s), 5.57(2H, s), 6.45(1H, d, J=8Hz), 6.83(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.24(1H, d, J=2Hz), 7.44(2H, t, J=7Hz), 7.54(1H, t, J=7Hz), 7.76-7.79(2H, m), 8.04(1H, d, J=8Hz), 8.13(1H, d, J=8Hz), 製造例 1 3 8 - 2

3-(4-(N-ベンゼンスルホニルアミノ)-2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4-7 と同様にして、3-(4-(N-ベンゼンスルホニルアミノ)-2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(200mg)から目的物(179mg)を無色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>):2.43(3H, s), 5.50(2H, s), 6.55(1H, d. J=8Hz), 6.96(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.22(1H, d, J=2Hz), 7.52-7.62(3H, m), 7.74-7.77(2H, m), 7.98(1H, d, J=8Hz), 8.10(1H, d, J=8Hz)

## 製造例139-1

5-プロモー3-(2-クロロー4-(イソプロポキシルカルボニル) ベンジル) -2-メチルー3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン

5-ブロモー3-(2-クロロー4-カルボキシベンジル) -2-メチルー3 Hーイミダゾ [4, 5-b] ピリジン (400 mg) のN, Nージメチルホルムアミド (4 m 1) 溶液に炭酸カリウム (218 mg)、ヨウ化イソプロピル (197 mg) を順に添加し、室温で24 時間攪拌した。水、酢酸エチルを添加して分液し、有機層を水、飽和食塩水で順に洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾

燥し、減圧濃縮した。残渣にヘキサンを添加して、加熱、放冷し、析出した結晶を濾取した。結晶を加熱下減圧乾燥して、目的物(394mg)を灰褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):1.34(3H, s), 1.36(3H, s), 2.48(3H, s), 5.17-5.39(1H, m), 5.58(2H, s), 6.60(1H, d, J=8Hz), 7.40(1H, d, J=8Hz), 7.78(1H, d, J=8, 2Hz), 7.87(1H, d, J=8Hz), 8.10(1H, d, J=2Hz)

製造例139-2

 $^{1}\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>):1.15-1.90(10H, m), 2.48(3H, s), 4.96-5.04(1H, m), 5.58(2H, s), 6.61(1H, d, J=8Hz), 7.40(1H, d, J=8Hz), 7.79(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.86(1H, d, J=8Hz), 8.10(1H, d, J=2Hz)

Mass (ESI): m/z 464(M+H)+

製造例140-1

3-(2-クロロ-4-(イソプロポキシルカルボニル)ベンジル)-2-メチ

ルー3 Hーイミダゾ〔4, 5-b〕 ピリジン-5-カルボン酸

製造例 1 1 3 - 5 と同様にして、5 - ブロモー 3 - (2 - クロロー 4 - (イソプロポキシルカルボニル) ベンジル) - 2 - メチルー 3 H - イミダゾ〔4, 5 - b〕ピリジン (3 7 0 m g) から目的物 (2 8 2 m g) を淡黄色粉末として得た。 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):1.29(3H. s), 1.31(3H. s), 2.52, (3H. s), 5.06-5.18(1H. m), 5.69(2H. s), 6.72(1H. d, J=8Hz), 7.78(1H. d, J=8, 2Hz), 8.00-8.03(2H. m), 8.15(1H. d, J=8Hz)

## 製造例140-2

製造例113-5と同様にして、5-プロモ-3-(2-クロロ-4-(2) ロヘキシルオキシカルボニル)ベンジル)-2-メチル-3 H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン(514 m g)から目的物(317 m g)を無色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}$  (DMS0-d<sub>6</sub>):1.28-1.58(6H, m), 1.69(2H, br s), 1.83(2H, br s), 2.52(3H, s), 4.87-4.95(1H, m), 5.69(2H, s), 6.71(1H, d, J=8Hz), 7.80(1H, dd, J=8, 2Hz), 8.01-8.03(2H, m), 8.05(1H, d, J=8Hz)

## 製造例 1 4 1 - 1

3-(2-2-1)-4-(3-1)-1 (3-1) ポンジル) -2-1 (3-1) ポンジル) -2-1 (4) -1 (4) ポンダゾ -1 (4) ポン酸メチルエステル

 $^{1}$ H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):2.49(3H, s), 4.01(3H, s), 5.46(2H, s), 5.78(1H, d. J=8Hz), 6.75(1H, d. J=8Hz), 6.99(1H, t. J=7Hz), 7.20-7.26(2H, m), 7.31-7.37(3H, m), 8.05(1H, s), 8.15(1H, d. J=8Hz), 8.21(1H, d. J=8Hz), 8.34(1H, s) Mass (ESI): m/z 448(M-H)<sup>-</sup>

製造例141-2

3-(2-2-1)-4-(3-1)-2-1 (3-1) ポンジル) -2-1 (3-1) ポンジル) -2-1 (4) -3 (4) -3 (4) -3 (4) ポン酸

製造例 4-7 と同様にして、3-(2-2) ロロー 4-(3-2) エニルウレイド ) ベンジル) -2- メチルー 3 H - イミダゾ〔4, 5- b〕 ピリジンー 5- カルボン酸メチルエステル(3 0 0 m g)から目的物(2 2 2 m g)を淡黄色粉末として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>):2.52(3H, s),5.57(2H, s),5.66(1H, d, J=8Hz),6.98(1H, t, J=7Hz),7.01(1H, dd, J=8, 2Hz),7.28(2H, t, J=8Hz),7.43(2H, d, J=8Hz),7.89 (1H, d, J=2Hz),8.01(1H, d, J=8Hz),8.14(1H, d, J=8Hz),8.72(1H, s),8.93(1H, s)

Mass (ESI): m/z 434(M-H)-

製造例142-1

4-アセトキシー2-クロロトルエン

3-20000 のエーテル(5.00000 のエーテル(5.0001) 溶液に無水酢酸(4.30000 とピリジン(4.16000 を加え、室温で 2 時間 攪拌した。反応液を 1 N塩酸で 1 回、飽和食塩水で 2 回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に濃縮乾固して目的物(6.45000 を淡黄色油状物質 として得た。

 $^{1}$ H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.30(3H, s), 2.36(3H, s), 6.90(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.12(1H, d. J=2Hz), 7.22(1H, d. J=8Hz)

製造例142-2

2-ブロモメチル-5-アセトキシクロロベンゼン

製造例 93-1 と同様にして、4-rセトキシー2-0ロロトルエン (13.4g) から目的物 (18.4g) を淡黄色油状物質として得た。

 $^{1}H-NMR$  (CDCl<sub>3</sub>): 2.30(3H, s), 4.58(2H, s), 7.02(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.18(1H, d, J=2Hz), 7.44(1H, d, J=8Hz)

### 製造例142-3

製造例14-2と同様にして、2-メチルイミダゾ〔4, 5-b〕ピリジンー5-カルボン酸メチルエステル(5. 00g)と2-ブロモメチル-5-アセトキシクロロベンゼン(6. 89g)から目的物(4. 64g)を淡褐色粉末として得た。

 $^{1}$ H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):2.28(3H, s), 2.56(3H, s), 4.00(3H, s), 5.64(2H, s), 6.64(1H, d, J=8Hz), 6.86(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.24(1H, d, J=2Hz), 8.06(1H, d, J=8Hz), 8.16(1H, d, J=8Hz)

副生成物として1-(4-rv++v-2-pu-vv)-2-x+v-1 1H-1 1+1

 $^{1}\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>):2.30(3H, s), 2.68(3H, s), 4.02(3H, s), 5.43(2H, s), 6.48(1H, d, J=8Hz), 6.88(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.28(1H, d, J=2Hz), 7.56(1H, d, J=8Hz), 8.10(1H, d, J=8Hz)

# 製造例142-4

3-(2-2-1) -2-3+1 -3+1

3-(4-rv++v-2-ru-vv) - 2-x+v-3H-rv (4,5-b) ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (2.87g)、メタノール (29m1)、1,4-ジオキサン (29m1)、水 (2.9m1) の混合物に炭酸水素ナトリウム (968mg) を加えて室温で 2.5 時間攪拌した。

さらに1, 4-iジオキサン(29m1)を追加して不溶物を溶かし2時間攪拌後、炭酸水素ナトリウム(968mg)を加えて室温で2日間、60℃で3時間攪拌し一夜放置した。反応混合物を酢酸エチルと水で分配し、水層を再度酢酸エチルで抽出した。有機層を合して乾燥後、減圧下に濃縮乾固し残渣をエーテル中で粉砕して目的物(1.94g)を淡黄色粉末として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}$  (DMS0-d<sub>6</sub>):2.52(3H, s), 3.86(3H, s), 5.50(2H, s), 6.50(1H, d. J=8H z), 6.64(1H, dd, J=8, 2Hz), 6.92(1H, d. J=2Hz), 8.04(1H, d. J=8Hz), 8.16 (1H, d. J=8Hz), 10.00(1H, br s)

## 製造例143-1

2-メチル-5-エトキシクロロベンゼン

製造例74-2と同様にして、3-200 ー 4 ー メチルフェノール (3.0 の (3.56 の (3.5

 $^{1}\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>):1.40(3H. t, J=6Hz). 2.28(3H. s). 4.00(3H. q, J=6Hz), 6.72 (1H. dd, J=8, 2Hz), 6.90(1H. d, J=2Hz). 7.10(1H. d. J=8Hz)

### 製造例143-2

2-ブロモメチル-5-エトキシクロロベンゼン

製造例 93-1 と同様にして、2-メチル-5-エトキシクロロベンゼン(3.56g)から目的物(3.99g)を淡黄色油状物質として得た。

 $^{1}$ H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.40(3H, t, J=6Hz), 4.02(3H, q, J=6Hz), 4.59(2H, s), 6.78(1H, dd, J=8, 2Hz), 6.92(1H, d. J=2Hz), 7.32(1H, d, J=8Hz)

## 製造例144-1

3-[2-クロロ-4-プロポキシベンジル]-2-メチル-3H-イミダゾ〔4,5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例 74-2 と同様にして、3-(2-2) ロロー4-2 ドロキシベンジル) -2-3 チルー 3 Hーイミダゾ  $\{4,5-6\}$  ピリジンー5- カルボン酸メチルエステル  $\{240$  mg)から目的物  $\{220$  mg)を無色結晶として得た。  $^1$  H-NMR  $\{(CDC1_3):1.01(3H,t,J=7Hz),1.70-1.85(2H,m),2.53(3H,s),3.86(2)$ 

H, t, J=7Hz), 4.00(3H, s), 5.61(2H, s), 6.63(2H, s), 6.96(1H, brs), 8.04 (1H, d, J=8Hz), 8.13(1H, d, J=8Hz)

Mass (ESI): m/z 374(M+1).

### 製造例144-2

3-[2-クロロ-4-(n-ペントキシ) ベンジル] -2-メチル-3H-イミダゾ [4,5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

# 製造例144-3

3-(2-2) 3-

, t, J=7Hz), 2.53(3H, s), 3.93-4.03(5H, m), 5.62(2H, s), 6.63(1H, s), 6. 64(1H, s), 6.96(1H, br s), 8.05(1H, d. J=8Hz), 8.14(1H, d. J=8Hz) Mass (ESI):m/z 360(M+1).

 $1-(2-2\pi -4-x+2)$  ベンジルー2-xチルー3 Hーイミダゾ [4,5-b] ピリジンー5-カルボン酸メチルエステル: $^{1}$ H-NMR(CDCl $_{3}$ ): 1.40(3H,t,J= $^{2}$ Hz), 2.66(3H,s), 3.94-4.04(5H,m), 5.37(2H,s), 6.49(1H,d,J=8Hz), 6.68(1H,dd,J=8Hz), 6.99(1H,d,J=2Hz), 7.54(1H,d,J=8Hz), 8.06(1H,d,J=8Hz)

Mass (ESI): m/z 360(M+1).

### 製造例144-4

3-[2-2-1-4-(2-3)] 3 -[2-2-3] 3 -[2-2-3] 3 -[2-2-3] 3 -[2-2-3] 3 -[2-2-3] 3 -[2-2-3] 3 -[2-2-3] 4 -[2-3] 6 -[2-2] 7 -[2-3] 8 -[2-2] 7 -[2-3] 8 -[2-2] 9 -[2-3] 9 -[2-3] 9 -[2-3] 1 -[2-3] 9 -[2-3] 1 -[2-3] 9 -[2-3] 1 -[2-

### 製造例144-5

3-[2-2-1-4-[(チオフェン-2-1-4-1)] メチル] オキシベンジル] -2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

 1H. d. J=8Hz). 6.73(1H. dd. J=8, 2Hz), 6.99(1H. dd. J=8, 5Hz). 7.05-7.10 (2H. m), 7.32(1H. d. J=5Hz). 8.05(1H. d. J=8Hz). 8.13(1H. d. J=8Hz) Mass (ESI):m/z 428(M+1).

## 製造例144-6

3-[2-2-1-4-[(チオフェン-3-7-4-1)] メチル] オキシベンジル] -2-x チルー3 Hーイミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5- カルボン酸メチルエステル

3- [2-クロロー4-ヒドロキシベンジル] -2-メチル-3H-イミダゾ [4,5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (240mg),3-チオフェンメタノール (68mg),トリフェニルホスフィン (218mg)の 乾燥ジクロロメタン懸濁液に氷冷下アゾジカルボン酸ジエチル (139mg)を加えた。2時間後反応液を室温で攪拌した。6時間後3-チオフェンメタノール (34mg),トリフェニルホスフィン (109mg)の乾燥ジクロロメタン懸濁液に氷冷下アゾジカルボン酸ジエチル (69mg)を添加した。20時間後、反応液をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (シリカゲル60m1)に付しクロロホルムで溶出後、酢酸エチルで再結晶して目的物 (143mg)を無色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>):2.54(3H, s), 4.00(3H, s), 5.02(2H, s), 5.62(2H, s), 6.64(1H, d, J=8Hz), 6.72(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.05(1H, d, J=2Hz), 7.12(1H, br d, J=5Hz), 7.26-7.38(2H, m), 8.05(1H, d, J=8Hz), 8.14(1H, d, J=8Hz) Mass (ESI):m/z 428(M+1).

# 製造例144-7

3-[2-2-1] - 4-22-1] - 2-2-1] - 2-2-1] - 2-2-1] - 3H-12-1] - 2-2-1] - 3H-12-1] - 3H-1

 $^{1}\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>):1.22-1.41(2H, m), 1.50-1.70(3H, m), 1.75-1.90(2H, m), 2.3 3(1H, m), 2.53(3H, s), 3.77(2H, d, J=5Hz), 4.00(3H, s), 5.62(2H, s), 6.6 4(2H, s), 6.97(1H, br s), 8.05(1H, d, J=8Hz), 8.14(1H, d, J=8Hz) Mass (ESI):m/z 414(M+1).

# 製造例145-1

# 製造例145-2

3-(2-2-4-(n-4-(n-4-1) べンジル) -2-メチル-3H-イミダゾ(4,5-b) ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4-7 と同様にして、3-(2-2) ロロー 4-(n-2) トキシ)ベンジル] -2-3 チルー 3 H -4 ミダゾ (4,5-b) ピリジンー 5- カルボン酸メチルエステル(247 mg)から目的物(208 mg)を無色結晶として得た

 $^{1}$ H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):0.87(3H, t, J=7Hz), 1.27-1.41(6H, m), 1.61-1.72(2H, m), 2.50(3H, s), 3.94(2H, t, J=7Hz), 5.53(2H, s), 6.55(1H, d, J=8Hz), 6.80(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.13(1H, d, J=2Hz), 8.00(1H, d, J=8Hz), 8.12(1H, d, J=8Hz)

Mass (ESI): m/z 386(M-1).

製造例145-3

3-(2-2-1) (2-2-2-1) ベンジルー2ーメチルー3 Hーイミダゾ (4 , 5-b) ピリジンー5-カルボン酸

製造例 4-7 と同様にして、3-(2-2) ロロー4-x トキシ)ベンジルー 2-x チルー 3H-4 ミダゾ〔4, 5-b〕 ピリジンー 5-x カルボン酸メチルエステル(376mg)から目的物(380mg)を無色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>):1.21(3H, t, J=7.5Hz), 2.52(3H, s), 2.99(2H, q, J=7.5Hz), 5.57(2H, s), 6.50(1H, d, J=8Hz), 7.15(1H, dd, J=8, 1Hz), 7.47(1H, d, J=1Hz), 8.00(1H, d, J=8Hz), 8.13(1H, d, J=8Hz)

製造例145-4

 $^{1}\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>):2.63(3H, s), 3.43(3H, s), 3.69-3.76(2H, m), 4.05-4.12(2H, m), 5.54(2H, s), 6.65(1H, d, J=8Hz), 6.74(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.04(1H, d, J=2Hz), 8.15(1H, d, J=8Hz), 8.21(1H, d, J=8Hz)

Mass (ESI):m/z 374(M-1).

製造例145-5

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):2.50(3H. s), 5.29(2H. s), 5.55(2H. br s), 6.57(1H. d. J =8Hz), 6.90(1H. dd. J=8. 2Hz), 7.02(1H. dd. J=5, 3Hz), 7.19(1H. d. J=3Hz), 7.27(1H. d. J=2Hz), 7.55(1H. d. J=5Hz), 8.00(1H. d. J=8Hz), 8.12(1H. d. J=8Hz)

Mass (ESI):m/z 412(M-1).

製造例145-6

3-(2-2-1) -(2-2-

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):2.50(3H, s), 5.09(2H, s), 5.55(2H, s), 6.57(1H, d, J=8Hz), 6.89(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.15(1H, d, J=5Hz), 7.24(1H, d, J=2Hz), 7.51-7.60(2H, m), 8.00(1H, d, J=8Hz), 8.12(1H, d, J=8Hz)

Mass (ESI):m/z 412(M-1).

製造例145-7

<sup>1</sup>H-NMR (CDC1<sub>3</sub>):1.24-1.41(2H, m), 1.50-1.70(3H, m), 1.75-1.90(2H, m), 2.3 3(1H, m), 2.64(3H, s), 3.79(2H, d, J=5Hz), 5.53(2H, s), 6.67(1H, d, J=8Hz), 6.70(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.00(1H, d, J=2Hz), 8.15(1H, d, J=8Hz), 8.21 (1H, d, J=8Hz)

Mass (ESI): m/z 398(M-1).

製造例146-1

3-(2-2-1)-4-3-1 3-(2-2-1)-4-1 3-(2-2-1)-4-1

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO):2.51(3H, s), 2.63(3H, s), 3.85(3H, s), 5.50(2H, s), 6.30(1 H, d, J=8Hz), 7.58(1H, d, J=8Hz), 7.88(1H, s), 7.95(1H, s)

製造例146-2

3-(2-2-1) 3-(2-1)

後述する製造例 147-1 と同様にして 3-(2-2) ロロー 4-3 ードベンジル) -2, 7-3 メチルー 3 Hーイミダゾ〔4, 5-b〕 ピリジンー 5- カルボン酸メチルエステル(400 mg)から目的物(386 mg)を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):2.54(3H, s), 2.75(3H, s), 3.99(3H, s), 5.67(2H, s), 6.56( 1H, d, J=8Hz), 7.21-7.72(7H), 7.99(1H, s)

製造例146-3

3-(2-2-1)-4-(2-1)-2-1 (2-1) ペンジル) -2 (2-2) アージメチル -3 H -4 ミダゾ [4 (5-b) ピリジン-5 -1 カルボン酸

製造例 4-7と同様にして、3-(2-9)ロロー4-(2-7)ェニルエチニル)ベンジル)-2, 7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(383mg)から目的物(348mg)を白色粉末として得た。

 $^{1}H-NMR$  (DMSO):2.48(3H, s), 2.61(3H, s), 5.60(2H, s), 6.52(1H, d, J=8Hz),

7.34-7.60(6H), 7.76(1H, s), 7.85(1H, s)

### 製造例147-1

3-(2-2-1)-4-(1-4-1) ベンジル) -2-3+1-3+1 ミダゾ  $\{4,5-b\}$  ピリジン-5-1 カルボン酸メチルエステル

3-(2-2) ロロー 4-3ードベンジル) -2ーメチルー 3 Hーイミダゾ〔4 , 5-b〕 ピリジン -5-カルボン酸メチルエステル(2. 3 1 g)、1-ヘキシン(2. 0 0 g)、二酢酸パラジウム(2 3 5 m g)、トリフェニルホスフィン(5 4 9 m g)、ヨウ化第一銅(2 9 7 m g)、トリブチルアミン(2. 9 1 g)およびジメチルホルムアミド(2 3 m 1)の混合物を窒素雰囲気下に 6 0  $^{\circ}$  で 1. 5 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水洗、乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(ヘキサン:酢酸エチル= 1:1-1:2)で精製し、目的物(1. 4 4 g)を灰色粉末として得た。

 $^{1}$ H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):0.94(3H, t, J=6Hz), 1.38-1.64(4H), 2.38(2H, t, J=6Hz), 2.52(3H, s), 4.00(3H, s), 5.65(2H, s), 6.52(1H, d, J=8Hz), 7.10(1H, d, J=8Hz), 7.47(1H, s), 8.06(1H, d, J=8Hz), 8.15(1H, d, J=8Hz)

また副生成物として、3-(4-2)-2-(1-2) ベンジル) -2-3 チル-3 Hーイミダゾ [4,5-b] ピリジン-5- カルボン酸メチル エステル (288 m g) を灰色粉末として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>):0.94(3H, t, J=6Hz), 1.35-1.65(4H), 2.38(2H, t, J=6Hz), 2.6 5(3H, s), 4.00(3H, s), 5.67(2H, s), 6.56(1H, d, J=8Hz), 7.12(1H, d, J=8Hz), 7.47(1H, s), 8.15(1H, d, J=8Hz), 8.35(1H, d, J=8Hz)

### 製造例147-2

3-(2-2-1-4-(1-0+2-1)) ベンジル) -2-3+1-3 Hーイミダゾ  $\{4,5-b\}$  ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4-7 と同様にして、3-(2-2) ロロー4-(1-2) ペンジル) -2-3 チルー 3 Hーイミダゾ [4,5-b] ピリジンー5- カルボン酸メチルエステル [1,0] から目的物 [8,7] 2 mg)を灰色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO):0.86(3H, t, J=6Hz), 1.30-1.54(4H), 2.38(2H, t, J=6Hz), 2.4 8(3H, s), 5.58(2H, s), 6.47(1H, d, J=8Hz), 7.20(1H, d, J=8Hz), 7.54(1H, s), 7.98(1H, d, J=8Hz), 8.11(1H, d, J=8Hz)

製造例148-1

3-(2-0) ロロー 4-20 ローキシルメチルオキシベンジル) -2 、 7-2 メチルー 3 Hーイミダゾ  $\{4$  、  $5-b\}$  ピリジンー5- カルボン酸メチルエステル 製造例 1 0 2-5 と同様にして、2 、 7-2 メチルー 3 Hーイミダゾ  $\{4$  、  $5-b\}$  ピリジンー5- カルボン酸メチルエステル(5 1 3 m g)と2- クロロー 1- クロロメチルー4- シクロヘキシルメチルオキシベンゼン(7 5 1 m g)から目的物(9 5 4 m g)を無色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}$  (CDC1<sub>3</sub>):0.95-1.34(5H, m), 1.68-1.84(6H, m), 2.52(3H, s), 2.72(3H, s), 3.68(2H, d, J=7Hz), 3.99(3H, s), 5.59(2H, s), 6.56-6.63(2H, m), 6.95(1H, d, J=1Hz), 7.96(1H, s)

MS (ESI): m/z 442(M+1)

製造例148-2

3-(2-2)00-4-シクロヘキシルメチルオキシベンジル)-2, 7-ジメチル-3 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-カルボン酸

 $^{1}\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>):0.97-1.35(5H, m), 1.67-1.85(6H, m), 2.63(3H, s), 2.75(3H, s), 3.71(2H, d, J=7Hz), 5.50(2H, s), 6.58-6.70(2H, m), 6.98-6.99(1H, m), 8.03(1H, s)

MS (ESI): m/z 426(M-1)

製造例149-1

3-(2-クロロ-4-ビニルベンジル)-2,7-ジメチル-3H-イミダゾ

「4、5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例11-1と同様にして、3-(4-7)ロモー2-7ロロベンジル)-2, 7-9メチル-3 H-4ミダゾ [4,5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (1.10g) とトリブチル (ビニル) スズ (853mg) から目的物 (786mg) を無色結晶として得た。

 $^{1}$ H-NMR (CDC1 $_{3}$ ):2.53(3H, s). 2.73(3H, s), 3.98(3H, s), 5.29(1H, d, J=10Hz), 5.64(2H, s), 5.72(1H, d, J=15Hz), 6.54(1H, d, J=7Hz), 6.60(1H, dd, J=10Hz), 7.11(1H, d, J=8Hz), 7.47(1H, d, J=1Hz), 7.97(1H, s)

MS (ESI): m/z 356(M+1)

製造例149-2

3-(2-2-1)-4-1 (2-2) 3-(2-2-1)-4-1 (2-2) 3-(2-2-1)-4-1 (2-2) 3-(2-2-1)-4-1 (3-2) 3-(2-2-1)-4-1

製造例 6 7 - 4 と同様にして、3 - (2 - 0 -

MS (ESI): m/z 358(M+1)

製造例149-3

3-(2-2-1)-4-1エチルベンジル) -2, 7-2メチル-3 H-4ミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4-7 と同様にして、3-(2-2) ロロー4- エチルベンジル) -2 、 7- ジメチルー 3 H - イミダゾ [4 、5- b ] ピリジンー5- カルボン酸メチルエステル (490 m g) から目的物 (385 m g) を無色結晶として得た。  $^{1}$  H-NMR  $(CDC1_3):1.21(3H, t, J=7Hz), 2.61(2H, q, J=7Hz), 2.62(3H, s), 3.76(3H, s), 5.54(2H, s), 6.54(1H, d, J=8Hz), 6.96(1H, d, J=8Hz), 7.30(1H, s)$ 

. 8.04(1H.s)

MS (ESI): m/z 342(M-1)

製造例150-1

3-(2-2-1) 3-

製造例102-5と同様にして、2, 7-9メチル-3 H-4ミダゾ〔4, 5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(467 mg)と1-ブロモメチル-2-クロロ-4-トリフルオロメチルベンゼンから目的物(819 mg)を薄黄色結晶として得た。

 $^{1}$ H-NMR (CDCl $_{3}$ ):2.54(3H. s), 2.74(3H. s), 3.98(3H. s), 5.69(2H. s), 6.68(1H. d, J=8Hz), 7.35(1H. br d, J=8Hz), 7.70(1H. br s), 7.98(1H. s)

製造例150-2

3-(2-2-1) 3-

製造例 4-7 と同様にして、3-(2-2) ロロー 4-1 リフルオロメチルベンジル) -2, 7-2 メチルー 3 H -4 ミダゾ〔4, 5-b〕 ピリジン -5- カルボン酸メチルエステル(767 mg)から目的物(566 mg)を薄黄色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>):2.61(3H, s), 2.78(3H, s), 5.61(2H, s), 6.67(1H, d. J=8Hz), 7.41(1H, br d. J=8Hz), 7.76(1H, br s), 8.08(1H, s)

## 製造例151-1

3-(2-2) 2-2

製造例102-5と同様にして、2, 7-9メチル-3H-4ミダゾ〔4, 5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(430 mg)と1-ブロモメチル-2-クロロ-4-エトキシベンゼンから目的物(631 mg)をクリーム色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):1.38(3H. t, J=7Hz), 2.53(3H. s), 2.73(3H. s), 3.97(2H. q, J=7Hz), 3.99(3H. s), 5.59(2H. s), 6.59(1H. d. J=8Hz), 6.64(1H. dd, J=8.2Hz), 6.95(1H. d. J=2Hz), 7.97(1H. s)

## 製造例 1 5 1 - 2

3-(2-2)00-4-エトキシベンジル) -2, 7-ジメチル-3 H-イミダ (4, 5-b) ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4-7 と同様にして、3-(2-2) ロロー4-xトキシベンジル) -2 , 7-ジメチル-3 Hーイミダゾ〔4, 5-b〕 ピリジンー5- カルボン酸メチルエステル(6 2 1 m g)から目的物(5 3 0 m g)を無色結晶として得た。  $^{1}$ H-NMR(CDC1 $_{3}$ ): 1. 40(3H, t, J=7Hz), 2. 62(3H, s), 2. 75(3H, s), 3. 99(2H, q, J=7Hz), 5. 51(2H, s), 6. 61(1H, d, J=8Hz), 6. 68(1H, dd, J=8, 2Hz), 6. 99(1H, d, J=2Hz), 8. 03(1H, s)

# 製造例152-1

6-(メトキシカルボニル) -3-メチル-1H-インダゾール(1.90g)、臭化2-クロロー4-フェニルベンジル(3.37g)、炭酸カリウム(2.76g)、酢酸エチル(<math>10m1)、および水(5m1)の混合物を14時間、70℃で攪拌した。ヘキサンと水を加えて析出した固体を濾取し、酢酸エチルとヘキサン(2/3)の混合溶媒で洗浄した。これを減圧乾燥して、目的物(102g)を得た。

 $^{1}$ H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm):2.61(3H, s), 3.96(3H, s), 5.77(2H, s), 6.66(1H, d, J=8.1Hz), 7.33-7.39(2H, m), 7.43(2H, t, J=7.6Hz), 7.51(2H, d, J=7.5Hz), 7.62-7.66(2H, m), 7.69(1H, d, J=8.8Hz), 8.49(1H, s)

#### 製造例 1 5 2 - 2

6-カルボキシー2-(2-クロロー4-フェニルベンジル)-3-メチルー2 H-インダゾール 製造例 39-6 と同様にして、2-(2-2) ロロー 4-7 ェニルベンジル) -6-( メトキシカルボニル) -3- メチルー 2 H- インダゾール(3.00 g)から目的物(1.80 g)を得た。このものは直ちに次の反応に用いた。

製造例153-1

製造例102-5と同様にして、2, 7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-<math>5-カルボン酸メチルエステル(648mg)と2-クロロー1-クロロメチル-4-メチルチオベンゼン(767mg)から目的物(904mg)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):2.45(3H, s), 2.53(3H, s), 2.73(3H, s), 3.99(3H, s), 5.61(2H, s), 6.53(1H, d, J=8Hz), 6.95(1H, dd, J=1, 8Hz), 7.28(1H, d, J=1Hz), 7.97(1H, s),

MS (ESI):m/z 376(M+1)

製造例153-2

製造例 4-7 と同様にして、3-(2-2) ロロー4-3 チルチオベンジル)ー2, 7-3 チルー3 Hーイミダゾ〔4, 5-b〕ピリジンー5- カルボン酸メチルエステル(879 m g)から目的物(797 m g)を無色結晶として得た。  $^{1}$  H-NMR(CDC1 $_{3}$ ): 2.46(3H, s), 2.62(3H, s), 2.76(3H, s), 5.52(2H, s), 6.55(1H, d, J=8Hz), 6.99(1H, dd, J=1, 8Hz), 7.30(1H, d, J=1Hz), 8.04(1H, s) MS(ESI): m/z 360 (M-1)

### 実施例1

3-(3,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンゾ [b] チオフェン-5-カルボン酸 (160 mg) を乾燥ジメチルホルムアミド (2 ml) に溶解し、カルボニルジイミダゾール (111 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。反応液に<math>n-ペ

ンタンスルフォンアミド (108 mg) と1 ,8 -ジアザビシクロ [5, 4, 0] ウンデック-7-エン (122 mg) を加え、100  $\mathbb C$ で 1.5時間攪拌した。反応混合物を氷冷後、液性を 1N 塩酸で pH 4 に調整し、酢酸エチルと水で分液した。有機層を 2回水洗した後、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下に濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で溶出後、得られた残渣をヘキサン-酢酸エチルで結晶化して、3-(3,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-( $n-\mathcal C$ ンタンスルホニルカルバモイル)ベンゾ [b] チオフェン (118 mg) を得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3}): 0.88(3\text{H. t. J=7Hz}), 1.20-1.51(4\text{H. m}), 1.75-1.93(2\text{H. m})$  , 2.52(3H. s), 3.47-3.63(2H. m), 4.16(2H. s), 6.98(1H. d. J=8Hz), 7.16(1 H. s), 7.32(1H. d. J=8Hz), 7.70(1H. d. J=8Hz), 7.89(1H. d. J=8Hz), 8.01(1H. s), 8.59(1H. brs)

 $Mass(ESI) : m/e 482(M-H)^-$ 

mp: 159-160°C

### 実施例 2

実施例1と同様にして、3-(2, 3-i)クロロベンジル)-2-xチルベンゾ[b] チオフェン-5-カルボン酸から3-(2, 3-i)クロロベンジル)-2-xチル-5-(n-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンゾ[b] チオフェンを得た。

'H-NMR(CDC1<sub>3</sub>): 0.86(3H, t, J=7Hz), 1.22-1.49(4H, m), 1.74-1.92(2H, m), 2.48(3H, s), 3.48-3.61(2H, m), 4.27(2H, s), 6.56(1H, d, J=8Hz), 6.99(1H, t, J=8Hz), 7.33(1H, d, J=8Hz), 7.71(1H, d, J=8Hz), 7.89(1H, d, J=8Hz), 7.90(1H, s), 8.45(1H, brs)

 $Mass(ESI) : m/e 482(M-H)^-$ 

mp: 196-197°C

### 実施例3

実施例1と同様にして、3-(2,5-ジクロロベンジル)-2-メチルベン

ゾ [b] チオフェンー5ーカルボン酸から3ー(2,5ージクロロベンジル)ー 2-メチルー5ー(n-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンゾ [b] チオフェンを得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3}): 0.88(3\text{H. t. J=7Hz}), 1.22-1.48(4\text{H. m}), 1.76-1.92(2\text{H. m}), 2.49(3\text{H. s}), 3.48-3.62(2\text{H. m}), 4.21(2\text{H. s}), 6.61(1\text{H. d. J=2Hz}), 7.13(1\text{H. dd. J=8 and 2Hz}), 7.37(1\text{H. d. J=8Hz}), 7.72(1\text{H. dd. J=8 and 2Hz}), 7.90(1\text{H. d. J=8Hz}), 7.93(1\text{H. d. J=2Hz}), 8.52(1\text{H. brs})$ 

 $Mass(ESI) : m/e 482(M-H)^-$ 

mp: 147-148°C

#### 実施例 4-1

実施例 1 と同様にして、3-(2,4-i)クロロベンジル)-2-iメチルピラゾロ [1,5-a] ピリジン-5-iカルボン酸(102mg)から3-(2,4-i)クロロベンジル)-2-iメチル-5-(n-i)ペンタンスルホニルカルバモイル)ピラゾロ [1,5-a] ピリジン(103mg)を黄緑色粉末として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$ : 0.88(3H, t, J=7Hz), 1.24-1.46(4H, m), 1.84(2H, m), 2.38 (3H, s), 3.54(2H, t, J=7Hz), 4.13(2H, s), 6.79(1H, d, J=8Hz), 7.09(1H, t, J=8Hz), 7.43(1H, s), 7.87(1H, s), 8.43(1H, d, J=8Hz).

### 実施例 4-2

実施例 1 と同様にして、3-(2,4-9)クロロベンジル)-2-x チルピラ ゾロ [1,5-a] ピリジン-5-カルボン酸(101mg)から3-(2,4-9) クロロベンジル)-2-x チル-5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)ピラ ゾロ [1,5-a] ピリジン(139mg)を黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.32(3H, s), 4.06(2H, s), 6.70(1H, d, J=8Hz), 7.00-7.07 (2H), 7.37(1H, s), 7.56(2H, t, J=8Hz), 7.67(1H, t, J=8Hz), 7.84(1H, s), 8.12(2H, d, J=8Hz), 8.37(1H, d, J=8Hz).

### 実施例 5-1

実施例1と同様にして、1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインド

リジン-7- カルボン酸 (200 mg)から1- (2, 4 - 900 mg)00 -2 - 900 mg0 -2 - 900

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$ : 0.88(3H, t, J=6Hz), 1.23-1.45(4H), 1.82(2H, m), 2.14(3H, s), 3.53(2H, t, J=6Hz), 4.17(2H, s), 6.68(1H, d, J=8Hz), 6.86(1H, d, J=8Hz), 7.06(1H, d, J=8Hz), 7.42(1H, s), 7.82(1H, s), 7.86(1H, d, J=8Hz), 8.51(1H, s).

## 実施例 5-2

実施例 1 と同様にして、1-(2 , 4-ジクロロベンジル) -2- メチルインドリジン-7- カルボン酸(200mg)から7- (n-ブタンスルホニルカルバモイル)-1- (2 , 4-ジクロロベンジル)-2- メチルインドリジン(151mg)を黄緑色粉末として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$ : 0.92(3H, t, J=6Hz), 1.46(2H, m), 1.82(2H, m), 2.14(3H, s), 3.53(2H, t, J=6Hz), 4.17(2H, s), 6.68(1H, d, J=8Hz), 6.86(1H, d, J=8Hz), 7.06(1H, d, J=8Hz), 7.41(1H, s), 7.82(1H, s), 7.86(1H, d, J=8Hz), 8, 54(1H, s).

### 実施例5-3

実施例1と同様にして、1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドリジン-7-カルボン酸(200mg)から<math>1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-7-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)インドリジン(208mg)を黄緑色粉末として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6})$ : 2.14(3H, s), 4.18(2H, s), 6.76(1H, d, J=8Hz), 6.82(1H, d, J=8Hz), 7.28(1H, d, J=8Hz), 7.55-7.75(5H), 7.98(1H, d, J=8Hz), 8.18(1H, d, J=8Hz), 8.26(1H, s).

### 実施例6

実施例 1 と同様にして、2-メチル-1-(4-フェニルベンジル) インドリジン-7-カルボン酸(300mg) から2-メチル-7-(n-ペンタンスルホニ

ルカルバモイル) -1-(4-フェニルベンジル) インドリジン (329mg)を黄緑色粉末として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d_6})$ : 0.83(3H, t, J=6Hz), 1.29(2H, m), 1.38(2H, m), 1.70(2H, m), 2.17(3H, s), 3.52(2H, t, J=6Hz), 4.18(2H, s), 6.92(1H, d, J=8Hz), 6.82(1H, d, J=8Hz), 7.27(2H, d, J=8Hz), 7.33(1H, t, J=8Hz), 7.43(2H, t, J=8Hz), 7.52-7.64(5H), 8.20(1H, d, J=8Hz), 8.44(1H, s).

## 実施例7

実施例 1 と同様にして、4-(4-7) にはいいがい。キノリン-6- カルボン酸 (81 mg)から6-(n- ペンタンスルホニルカルバモイル) -4-(4-7) ェニルベンジル) キノリン (68 mg)を白色粉末として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6})$ : 0.80 (3H, t, J= 7 Hz), 1.19-1.42 (4H, br), 1.64-1.76 (2H, br), 3.50 (2H, br), 4.61 (2H, s), 7.30-7.47 (6H, m), 7.64 (4H, m), 8.10 (1H, d, J= 8 Hz), 8.22 (1H, d, J= 8 Hz), 8.89-8.96 (2H, m).

# 実施例8-1

実施例 1 と同様にして、3-(2, 4-i)0 ロロベンジル)-2-i チルー3 Hーイミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-i カルボン酸(115mg )から3-(2, 4-i)0 ロロベンジル)-2-i チルー5-(n-i)0 ンタンスルホニルカルバモイル)-3 Hーイミダゾ [4, 5-b] ピリジンを淡黄色結晶(98mg)として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3}): 0.89(3\text{H. t. J=7Hz}), 1.28-1.50(4\text{H. m}), 1.80-1.95(2\text{H. m})$ , 2.66(3H. s), 3.49-3.59(2H. m), 5.55(2H. s), 6.69(1H. d. J=8Hz), 7.20(1 H. dd, J=8, 1Hz), 7.51(1H. d. J=1Hz), 8.17(1H. d. J=8Hz), 8.22(1H. d. J=8Hz), 9.77(1H. brs).

MASS(ESI) : m/z 467(M-1)

mp 174-175°C

# 実施例8-2

実施例1と同様にして、3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-3

H- I= I=

 $^{1}$ H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 0.94(3H, t, J=7Hz), 1.42-1.54(2H, m), 1.80-1.92(2H, m), 2.62(3H, s), 3.51-3.60(2H, m), 5.54(2H, s), 6.67(1H, d, J=8Hz), 7.19(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.51(1H, d, J=2Hz), 8.13(1H, d, J=8Hz), 8.21(1H, d, J=8Hz), 9.79(1H, brs).

MASS(ESI) : m/z 455(M+1)

mp 153-154℃

# 実施例 8-3

実施例 1 と同様にして、3-(2,4-i)クロロベンジル)-2-iメチル-3 H-イミダゾ [4,5-b] ピリジン-5-カルボン酸(150mg )から5-ベンゼンスルホニルカルバモイル-3-(2,4-i)クロロベンジル)-2-iメチル-3 H-イミダゾ [4,5-b] ピリジンを淡黄色結晶(128mg )として得た。 $^1$ H-NMR(CDC1 $_3$  ): 2.61(3H,  $_5$ ), 5.55(2H,  $_5$ ), 6.69(1H,  $_6$ ,  $_5$ =8Hz), 7.21(1H,  $_6$ ,  $_5$ =8Hz), 7.50-7.68(4H,  $_6$ ), 8.05(1H,  $_6$ ,  $_5$ =8Hz), 8.17(2H,  $_6$ ,  $_5$ =8Hz).

MASS(ESI) : m/z 475(M+1)

mp 193-194℃

### 実施例9

実施例 1 と同様にして、3-(2-2) ロロー 4-7 エニルベンジル) -2-1 チルー 3 Hーイミダゾ [4 , 5-b] ピリジンー 5- カルボン酸(160 mg )から 3-(2-2) ロロー 4-7 エニルベンジル) -2-1 チルー 5-(n-2) スルホニルカルバモイル) -3 Hーイミダゾ [4 , 5-b] ピリジンを淡黄色結晶(34 mg)として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDC1}_{3})$  : 0.86(3H, t, J=7Hz), 1.22-1.45(4H, m), 1.79-1.91(2H, m)

. 2.69(3H, s), 3.50-3.58(2H, m), 5.62(2H, s), 6.80(1H, d, J=8Hz), 7.34-7 .48(4H, m), 7.50-7.58(2H, m), 7.70(1H, brs), 8.14(1H, d, J=8Hz), 8.20(1H, d, J=8Hz), 9.83(1H, brs).

MASS(ESI) : m/z 509(M-1)

mp 155-156℃

### 実施例10

実施例 1 と同様にして、3-(1-プロモ-2-ナフチル) メチルー2-メチルー3 Hーイミダゾ [4, 5-b] ピリジンー5-カルボン酸(140mg )から 3 - (1-プロモー2-ナフチル)メチルー2-メチルー5-(n-ペンタンスルホニルカルバモイル) -3 Hーイミダゾ [4, 5-b] ピリジンを淡黄色結晶(40mg)として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3}): 0.84(3\text{H. t. J=7Hz}). 1.22-1.44(4\text{H. m}), 1.74-1.87(2\text{H. m})$  . 2.65(3H. s), 3.46-3.55(2H. m), 5.81(2H. s), 6.81(1H. d. J=8Hz), 7.57(1 H. br t. J=8Hz), 7.65(1H. br t. J=8Hz), 7.74(1H. br d. J=8Hz), 7.82(1H. br d. J=8Hz), 8.13(1H. d. J=8Hz), 8.20(1H. d. J=8Hz), 8.39(1H. br d. J=8Hz), 9.81(1H. brs).

MASS(ESI) : m/z 527(M-1)

mp 200-201°C

### 実施例11

MASS(ESI) : m/z 475(M-1)

mp 170-171℃

実施例12-1

実施例1と同様にして、3-(4-)ロモー2ークロロベンジル)-2ーメチル-3H-イミダゾ [4,5-b] ピリジン-5ーカルボン酸(70 mg) より3ー (4-) ロモー2ークロロベンジル) -2ーメチルー5ー (n-) ンタンスルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ [4,5-b] ピリジン(66 mg) を白色粉末として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3}): 0.88(3\text{H. t. J=7Hz}), 1.24-1.50(4\text{H. m}), 1.78-1.94(2\text{H. m}), 2.63(3\text{H. s}), 3.49-3.60(2\text{H. m}), 5.53(2\text{H. s}), 6.60(1\text{H. dd. J=8 and 2Hz}), 7.34(1\text{H. d. J=8Hz}), 7.66(1\text{H. d. J=2Hz}), 8.14(1\text{H. d. J=8Hz}), 8.22(1\text{H. d. J=8Hz}), 9.76(1\text{H. brs})$ 

Mass(ESI) : m/e 511, 513 (M-H)

mp: 183-184°C

実施例12-2

実施例 1 と同様にして、3-(4-7)ロモー2-2ロロベンジル)-2-xチルー3 Hーイミダゾ [4, 5-b] ピリジンー5-カルボン酸(70mg)より3-(4-7)ロモー2-2ロロベンジル)-5-(n-7)タンスルホニルカルバモイル)-2-xチルー3 Hーイミダゾ [4, 5-b] ピリジン(63 mg)を白色粉末として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3}): 0.93(3\text{H. t. J=7Hz}), 1.39-1.56(2\text{H. m}), 1.78-1.92(2\text{H. m})$ , 2.64(3H. s), 3.50-3.61(2H. m), 5.53(2H. s), 6.61(1H. d. J=8Hz), 7.34(1 H. dd, J=8 and 2Hz), 7.67(1H, d. J=2Hz), 8.15(1H. d. J=8Hz), 8.22(1H. d. J=8Hz), 9.78(1H. brs)

Mass(ESI) : m/e 497. 499 (M-H)

mp: 165-166°C

実施例12-3

実施例 1 と同様にして、3-(4-7)ロモー2-2ロロベンジル)-2-3チルー3 Hーイミダゾ [4, 5-b] ピリジンー5-カルボン酸(70 mg) より5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル) -3-(4-7)ロモー2-20ロロベンジル)-2-3チルー3 Hーイミダゾ [4, 5-b] ピリジン(68 mg) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.62(3H, s), 5.53(2H, s), 6.65(1H, d, J=8Hz), 7.37(1H, dd, J=8 and 2Hz), 7.50-7.65(3H, m), 7.68(1H, d, J=2Hz), 8.09(2H, s), 8.17(2H, m), 10.08(1H, brs)

Mass(ESI) : m/e 517, 519  $(M-H)^-$ 

mp: 193-194°C

## 実施例13-1

実施例 1 と同様にして、3-(2-7)ロモー4-2ロロベンジル)-2-3チルー3 Hーイミダゾ [4, 5-b] ピリジンー5-カルボン酸(81 mg) より3-(2-7ロモー4-2ロロベンジル) -2-3チルー5-(1-20 mg) を次黄色 粉末として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3}): 0.89(3\text{H, t. J=7Hz}). 1.22-1.50(4\text{H, m}). 1.79-1.95(2\text{H. m})$  , 2.68(3H, s), 3.48-3.61(2H, m), 5.54(2H, s), 6.62(1H, d. J=8Hz), 7.23(1 H, dd, J=8 and 2Hz), 7.70(1H, d. J=2Hz), 8.13-8.29(2H, m), 9.76(1H, brs) Mass(ESI): m/e 511, 513 (M-H)

mp: 167-168°C

### 実施例13-2

実施例 1 と同様にして、3-(2-プロモ-4-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ <math>[4,5-b] ピリジン-5-カルボン酸(79 mg) より 5- (ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-(2-プロモ-4-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ <math>[4,5-b] ピリジン(56 mg) を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.67(3H, s), 5.56(2H, s), 6.67(1H, d, J=8Hz), 7.27(1H, dd, J=8 and 2Hz), 7.50-7.68(3H, m), 7.71(1H, d, J=2Hz), 8.07-8.22(4H, m), 10.06(1H, brs)Mass(ESI): m/e 517, 519 (M-H)

mp: 189-190°C

# 実施例 1 3 - 3

実施例 1 と同様にして、3-(2-プロモ-4-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ <math>[4,5-b] ピリジン-5-カルボン酸(41 mg) より 3-(2-プロモ-4-クロロベンジル)-5-(n-プタンスルホニルカルバモイル)-2-メチル-3H-イミダゾ [4,5-b] ピリジン(27 mg) を淡黄色粉末として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3}): 0.94(3\text{H, t, J=7Hz}), 1.38-1.56(2\text{H, m}), 1.76-1.93(2\text{H, m})$  , 2.67(3H, s), 3.48-3.62(2H, m), 5.55(2H, s), 6.62(1H, d, J=8Hz), 7.24(1 H, dd, J=8 and 2Hz), 7.69(1H, d, J=2Hz), 8.13-8.29(2H, m), 9.74(1H, brs) Mass(ESI): m/e 497, 499 (M-H)

mp: 145-146°C

# 実施例14-1

実施例1と同様にして、3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドリジン-6-カルボン酸(150mg) から<math>3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-6-(n-ペンタンスルホニルカルバモイル) インドリジン(90mg)を 黄緑色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 0.82(3H, t, J=7Hz). 1.21-1.35(4H, m), 1.53-1.62(2H, m), 2.19(3H, s), 3.12-3.18(2H, m), 4.32(2H, s), 6.37(1H, s), 6.48(1H, d, J=8Hz), 7.15(1H, d, J=8Hz), 7.25(1H, dd, J=8 and 3Hz), 7.32(1H, d, J=8Hz), 7.66(1H, d, J=3Hz), 8.34(1H, s)

 $Mass(ESI) : m/e 465(M-H)^-$ 

## 実施例14-2

実施例1と同様にして、3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルイン

ドリジン-6 ーカルボン酸(150mg) から3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチル-6 - (n - ブタンスルホニルカルバモイル) インドリジン(88mg)を黄緑色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 0.82(3H. t, J=8Hz), 1.29-1.40(2H, m), 1.52-1.62(2H, m), 2.19(3H, s), 3.14-3.20(2H, m), 4.32(2H, s), 6.38(1H, s), 6.50(1H, d, J=8Hz), 7.15(1H, d, J=8Hz), 7.25(1H, dd, J=8 and 3Hz), 7.32(1H, d, J=8Hz), 7.66(1H, d, J=3Hz), 8.37(1H, s)

 $Mass(ESI) : m/e 451(M-H)^{-}$ 

### 実施例14-3

実施例 1 と同様にして、3-(2,4-i)クロロベンジル)-2-iメチルインドリジン-6-iカルボン酸(150mg)から3-(2,4-i)クロロベンジル)-2-i タチル-6-(i ベンゼンスルホニルカルバモイル)インドリジン(68mg)を黄緑色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 2.18(3H, s), 4.30(2H, s), 6.33(1H, s), 6.47(1H, d, J=8Hz), 7.11(1H, d, J=8Hz), 7.22-7.30(2H, m), 7.40-7.43(3H, m), 7.66(1H, s), 7.80-7.83(2H, m), 8.28(1H, s)

 $Mass(ESI) : m/e 471(M-H)^-$ 

### 実施例15

実施例 1 と同様にして、3-(2,4-i)クロロベンジル)-2-xチル-7-メチル-3 H-イミダゾ [4,5-b] ピリジン-5-カルボン酸(177mg)から3-(2,4-i)クロロベンジル)-2-xチル-7-メチル-5-(n-ペンタンスルホニルカルバモイル)-3 H-イミダゾ [4,5-b] ピリジン(211mg)を無色結晶として得た。

 $^{1}$ H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 0.89(3H, t, J=7Hz), 1.29-1.50(7H, m), 1.80-1.95(2H, m), 2.76(3H, s), 2.87(2H, q, J=7Hz), 3.50-3.60(2H, m), 5.53(2H, s), 6.67(1 H, d, J=8Hz), 7.15(1H, dd. J=8, 2Hz), 7.51(1H, d, J=2Hz), 8.02(1H, s), 9.82(1H, brs).

Mass(ESI) : m/e 495(M-1)

mp : 178-180°C

## 実施例16

実施例 1 と同様にして、2-x+n-7-x+n-3-(4-7) ル) -3 H -4 ミダゾ [4,5-b] ピリジン-5- カルボン酸(120mg )から 2-x+n-7-x+n-5-(n-ペンタンスルホニルカルバモイル) <math>-3-(4-7) (4-7 にんしての 3 H -4 ミダゾ [4,5-b] ピリジン(138 mg )を無色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3}): 0.87(3\text{H, t. J=7Hz}), 1.25-1.47(7\text{H, m}), 1.80-1.92(2\text{H, m})$  , 2.75(3H, s), 2.90(2H, q, J=7Hz), 3.50-3.59(2H, m), 5.52(2H, s), 7.15(1 H, d, J=8Hz), 7.28-7.47(3H, m), 7.50-7.59(4H, m), 8.02(1H, s).

Mass(ESI) : m/e 503(M-1)

mp : 210-211°C

## 実施例17-1

実施例 1 と同様にして、3-(2,4-i)クロロベンジル)-2-iメチルベンゾ [b] チオフェン-5-iカルボン酸(150mg) から3-(2,4-i)クロロベンジル)-2-iメチル-5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)ベンゾ [b] チオフェン(117mg) を白色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6})$  : 2.42(3H. s), 4.25(2H. s), 6.71(1H. d. J=8Hz), 7.24(1 H. dd, J=2, 8Hz), 7.60-7.78(5H. m), 7.97-8.04(3H. m), 8.11(1H. s)

Mass(ESI) : 488(M-H)-

## 実施例 1 7 - 2

実施例 1 と同様にして、3-(2, 4-i)クロロベンジル)-2-i チルベンゾ [b] チオフェン-5-i カルボン酸(150mg) から3-(2, 4-i) クロロベンジル)-2-i チルー5-(n-i) タンスルホニルカルバモイル)ベンゾ [b] チオフェン(117mg) を白色結晶として得た。

 $^{1}H-NMR(DMSO-d_{6}): 0.83(3H, t. J=8Hz), 1.33-1.46(2H, m), 1.60-1.71(2H, m)$ 

m), 2.45(3H, s), 3.50(2H, t, J=8Hz), 4.27(2H, s), 6.73(1H, d, J=8Hz), 7. 25(1H, dd, J=2, 8Hz), 7.67(1H, d, J=2Hz), 7.83(1H, d, J=8Hz), 8.08(1H, d, J=8Hz), 8.18(1H, s)

 $Mass(ESI) : 468(M-H)^-$ 

### 実施例18

実施例 1 と同様にして、3-(4-7) に 1 と同様にして、1 と同様にして、1

 $^{1}$ H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 0.79(3H, t, J=7Hz), 1.20-1.38(4H, m), 1.60-1.70(2H, m), 2.57(3H, s), 3.33-3.40(2H, m), 4.26(2H, s), 7.25-7.34(3H, m), 7.41(2 H, t, J=8Hz), 7.54-7.60(4H, m), 7.83(1H, d, J=8Hz), 7.97(1H, d, J=8Hz), 8.33(1H, s)

Mass(ESI) : 490(M-H)-

### 実施例19

実施例 1 と同様にして、3-(2-)ロロベンジル)-2-メチルベンゾ [b] チオフェン-5-カルボン酸(120mg) から3-(2-) ロロベンジル)-2-メチル-5-(n-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンゾ [b] チオフェン (131mg) を白色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6}): 0.80(3\text{H, t. J=7Hz}), 1.20-1.42(4\text{H, m}), 1.63-1.73(2\text{H, m}), 2.47(3\text{H, s}), 3.48(2\text{H, t. J=8Hz}), 4.29(2\text{H, s}), 6.74(1\text{H, d. J=7Hz}), 7.17(1\text{H, t. J=7Hz}), 7.24(1\text{H, t. J=7Hz}), 7.51(1\text{H, d. J=8Hz}), 7.83(1\text{H, d. J=8Hz}), 8.06(1\text{H, d. J=8Hz}), 8.18(1\text{H, s})$ 

Mass(ESI) : 448(M-H)

# 実施例20

実施例 1 と同様にして、3-(4-プロモー2-クロロベンジル)-2-メチルベンゾ [b] チオフェン-5-カルボン酸(<math>212mg) から3-(4-プロモー2)

-クロロベンジル) -2 -メチル-5 - (n -ペンタンスルホニルカルバモイル ) ベンゾ [b] チオフェン(137mg) を白色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6})$  : 0.82(3H, t, J=7Hz), 1.20-1.41(4H, m), 1.63-1.73(2H, m), 2.45(3H, s), 3.50(2H, t, J=8Hz), 4.24(2H, s), 6.67(1H, d, J=8Hz), 7.37(1H, dd, J=2, 8Hz), 7.78(1H, s), 7.82(1H, d, J=8Hz), 8.08(1H, d, J=8Hz), 8.17(1H, s)

 $Mass(ESI) : 528(M-H)^{-}$ 

### 実施例21

実施例1と同様にして、3-(2,4-ジクロロ-5-フルオロベンジル)-2-メチルベンゾ[b]チオフェン-5-カルボン酸(222mg)から3-(2,4-ジクロロ-5-フルオロベンジル)-2-メチル-5-(n-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンゾ[b]チオフェン(204mg)を白色結晶として得た。 1H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>):0.80(3H,t,J=8Hz),1.22-1.40(4H,m),1.03-1.73(2H,m),2.48(3H,s),3.51(2H,t,J=8Hz),4.27(2H,s),6.70(1H,d,J=8Hz),7.83(1H,d,J=8Hz),7.88(1H,d,J=7Hz),8.08(1H,d,J=8Hz),8.17(1H,s) Mass(ESI):500(M-H)-

### 実施例22

 $^{1}$ H-NMR(DMS0-d<sub>6</sub>): 0.79(3H, t, J=7Hz), 1.18-1.40(4H, m), 1.63-1.74(2H, m), 2.60(3H, s), 3.50(2H, t, J=8Hz), 4.56(2H, s), 7.38(1H, t, J=7Hz), 7.47(1H, t, J=7Hz), 7.76(1H, d, J=8Hz), 7.83(1H, d, J=8Hz), 7.86(1H, d, J=7Hz), 8.08(1H, d, J=8Hz), 8.41(1H, s)

 $Mass(ESI) : 504(M-H)^{-}$ 

## 実施例 2 3

実施例 1 と同様にして、3-(1-) ロモナフタレン-2- イル)メチル-2 ーメチルベンゾ [b] チオフェン-5- カルボン酸(200mg) から3-(1-) ロモナフタレン-2- イル)メチル-2- メチル-5- (n- ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンゾ [b] チオフェン(207mg) を白色結晶として得た。

 $^{1}$ H-NMR(DMS0-d<sub>6</sub>): 0.75(3H, t, J=7Hz), 1.15-1.37(4H, m), 1.60-1.70(2H, m), 2.48(3H, s), 3.47(2H, t, J=8Hz), 4.54(2H, s), 6.91(1H, d, J=8Hz), 7.60(1H, t, J=7Hz), 7.72(1H, t, J=7Hz), 7.80(1H, d, J=8Hz), 7.83(1H, d, J=8Hz), 7.91(1H, d, J=8Hz), 8.096(1H, d, J=8Hz), 8.26(1H, s), 8.30(1H, d, J=8Hz)

 $Mass(ESI): 544(M-H)^{-}$ 

## 実施例 2 4-1

実施例1と同様にして、1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-1 H-チエノ[2,3-d]イミダゾール-5-カルボン酸(120mg)から1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(n-ペンタンスルホニルカルバモイル)-1H-チエノ[2,3-d]イミダゾール(112mg)を淡黄色粉末として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3}): 0.88(3\text{H. t.} 7\text{Hz}), 1.27-1.47(4\text{H. m}), 1.78-1.88(2\text{H. m}), 2.57(3\text{H. s}), 3.50-3.54(2\text{H. m}), 5.30(2\text{H. s}), 6.69(1\text{H. d.} 8\text{Hz}), 7.18(1\text{H. d.} 8\text{Hz}), 7.38(1\text{H. s}), 7.46(1\text{H. d.} 2\text{Hz})$ 

 $Mass(ESI) : 472(M-H)^{-}$ 

### 実施例 2 4 - 2

実施例 1 と同様にして、3-(2, 4-990) ロロベンジル)-2-990 H -990 H -9900 H -990 H -9900 H -9900

WO 99/00372

2.60(3H, s), 3.32-3.53(2H, m), 5.27(2H, s), 7.38(2H, s), 7.48(1H, s), 7.84(1H, s)

Mass(ESI) : 472(M-H)

### 実施例 2 5

実施例 1 と同様にして、1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-1 H-イミダゾ[4, 5-b] ピリジン-6-カルボン酸(<math>150mg)から1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-6-(n-ペンタンスルホニルカルバモイル)-1H-イミダゾ[4, 5-b] ピリジンを無色結晶(<math>151mg) として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 0.82(3H, t, J=7Hz), 1.20-1.42(4H, m), 1.64-1.78(2H, m), 2.55(3H, s), 3.51(2H, t, J=7Hz), 5.65(2H, s), 6.60(1H, d, J=8Hz), 7.34(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.76(1H, d, J=2Hz), 8.44(1H, s), 8.90(1H, s).

MASS(ESI) : m/z 467(M-1)

mp 103-106°C

#### 実施例 2 6-1

実施例 1 と同様にして、3-(2,4-i)クロロベンジル)-2-iメチルピロロ[3,2-b] ピリジン-5-iカルボン酸(100mg)から3-(2,4-i)クロロベンジル)-2-iメチル-5-(n-i)ペンタンスルホニルカルバモイル)ピロロ[3,2-b] ピリジンを無色結晶(87mg)として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 0.88(3H, t, J=7Hz), 1.27-1.49(4H, m), 1.81-1.95(2H, m), 2.50(3H, s), 3.49-3.57(2H, m), 4.19(2H, s), 7.14-7.22(2H, m), 7.39(1H, s), 7.65(1H, d, J=8Hz), 7.94(1H, d, J=8Hz), 8.32(1H, brs).

MASS(ESI) : m/z 466(M-1)

mp 147-148°C

### 実施例 2 6 - 2

実施例 1 と同様にして、3-(2, 4-i) クロロベンジル) -2-i チルピロロ [3, 2-b] ピリジン-5-i カルボン酸 (60 mg) から3-(2, 4-i) クロ

ロベンジル) -2-メチル-5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル) ピロロ [ 3, 2-b] ピリジンを無色結晶 (70mg) として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6})$  : 2.39(3H, s), 4.25(2H, s), 7.29(1H, d, J=8Hz), 7.33(1 H, d, J=8Hz), 7.58-7.74(5H, m), 7.79(1H, d, J=8Hz), 8.04(1H, d, J=8Hz).

MASS(ESI) : m/z 472(M-1)

mp >250 °C

## 実施例27

 $^{1}\text{H-NMR}$  (CDC1 $_{3}$ ): 0.89(3H, t, J=7Hz), 1.28-1.50(4H, m), 1.81-1.94(2H, m), 2.78(3H, s), 3.51-3.60(2H, m), 3.86(3H, s), 5.47(2H, s), 6.84-6.95(3H, m), 8.19(1H, d, J=8Hz), 8.23(1H, d, J=8Hz), 9.79(1H, brs).

MASS(ESI) : m/z 463(M-1)

mp 168-170°C

### 実施例 2 8 - 1

実施例 1 と同様にして、3-(4-2) ロロー2-3 チルベンジル) -2-3 チルー 3 H -4 ミダゾ [4 , 5-b] ピリジンー5- カルボン酸(70mg)から3-(4-2) ロロー2-3 チルベンジル) -2-3 チルー5-(n-2) シンスルホニルカルバモイル) -3 H -4 ミダゾ [4 , 5-b] ピリジンを無色結晶(73mg)として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3}): 0.89(3\text{H. t. J=7Hz}), 1.28-1.49(4\text{H. m}), 1.79-1.95(2\text{H. m})$  , 2.42(3H. s), 2.69(3H, s), 3.51-3.60(2H, m), 5.45(2H. s), 6.43(1H, d. J=8Hz), 7.09(1H, br d, J=8Hz), 7.28(1H, brs), 8.17(1H, d. J=8Hz), 8.23(1H, d. J=8Hz), 9.78(1H, brs).

MASS(ESI) : m/z 447(M-1)

mp 155-157℃

実施例 2 8 - 2

実施例1と同様にして、3-(4-2)-2-3+2ルー3 Hーイミダゾ [4, 5-b] ピリジンー5ーカルボン酸(70mg)から5ーベンゼンスルホニルカルバモイルー3-(4-2)-2-3+2ルベンジル)ー2-3+2-3+21 [4, 5-b] ピリジンを無色結晶(85mg)として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d_6})$  : 2.40(3H, s), 2.42(3H, s), 5.72(2H, s), 6.60(1H, d, J=8Hz), 7.17(1H, br d, J=8Hz), 7.39(1H, brs), 7.59-7.77(3H, m), 7.89(1H, d, J=8Hz), 8.02(2H, br d, J=8Hz), 8.12(1H, d, J=8Hz).

MASS(ESI) : m/z 453(M-1)

mp 235-237°C

実施例 2 9-1

実施例1と同様にして、3-(2-2)ロロー4-7フェニルベンジル)-2-メチルー3 Hーイミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-カルボン酸(130mg)から5-ベンゼンスルホニルカルバモイル-3-(2-2)ロロー4-7エニルベンジル)-2-メチル-3 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジンを無色結晶(78mg)として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.40(3H, s), 2.76(3H, s), 5.64(2H, s), 6.95(1H, d, J=8 Hz), 7.38-7.52(4H, m), 7.59(2H, d, J=8Hz), 7.82(1H, brs), 8.07-8.16(3H, m).

MASS(ESI) : m/z 515(M-1)

mp 204-214°C[broad]

実施例 2 9 - 2

実施例 1 と同様にして、3-(2-2) に 1 に 1 と 1 と 1 に 1 に 1 と 1 に 1 に 1 に 1 と 1 に

5-(n-7)タンスルホニルカルバモイル)-3-(2-7)ロロー4-7ェニルベンジル)-2-メチルー3 H-イミダゾ [4,5-b] ピリジンを無色結晶(106mg )として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 0.90(3H, t, J=7Hz), 1.38-1.51(2H, m), 1.77-1.89(2H, m), 2.75(3H, s), 3.50-3.59(2H, m), 5.65(2H, s), 6.89(1H, br d, J=8Hz), 7.3 5-7.49(4H, m), 7.55(2H, br d, J=8Hz), 7.71(1H, brs), 8.20(1H, d, J=8Hz), 8.26(1H, d, J=8Hz), 9.80(1H, brs).

MASS(ESI) : m/z 495(M-1)

mp 199-200°C

実施例30-1

実施例 1 と同様にして、5-カルボキシー3-(2, 4-ジクロロベンジル) -2-メチルベンゾ [b] フラン(300mg, 0.90mmol)、N, N' -カルボニル ジイミダゾール(218 mg, 1.34 mmol)、1, 8-ジアザビシクロ〔5, 4, 0〕 -7-ウンデセン(DBU、204 mg, 1.34 mmol)および 1-n-ペンタンスルホンアミド(203 mg, 1.34 mmol)から 3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルー5-(1-n-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンゾ [b] フラン(260mg, 62%)を無色結晶として得た。

mp: 149.1-149.9°C.

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6}$ ,  $\delta$  ppm): 11.94(1H, brs), 7.99(1H, d, J=1.3Hz), 7.82(1 H, dd, J=1.7 and 8.6Hz), 7.63(1H, d, J=2.1Hz), 7.61(1H, d, J=8.6Hz), 7.3 3(1H, dd, J=2.1 and 8.3Hz), 7.19(1H, d, J=8.4Hz), 4.09(2H, s), 3.48(2H, m), 2.41(3H, s), 1.67(2H, quint., J=7.7Hz), 1.35(2H, quint., J=7.4Hz), 1.25(2H, sextet, J=7.6Hz), 0.80(3H, t, J=7.3Hz).

 $IR(Nujol) : 1687cm^{-1}$ .

Mass(FD) : m/e 467(M).

実施例30-2

実施例1と同様にして、5-カルボキシ-3-(2, 4-ジクロロベンジル)

-2 - メチルベンゾ [b] フラン (220mg, 0.66mmol)、N, N' - カルボニルジイミダゾール (160 mg, 0.66 mmol)、DBU (150 mg, 0.98 mmol)およびベンゼンスルホンアミド (155 mg, 0.98 mmol)から 5 - (ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチルベンゾ [b] フラン (168mg、54%) を無色結晶として得た。

mp : 208.5-209.5℃.

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6}$ ,  $\delta$  ppm): 12.45(1H, brs), 7.97(2H, m), 7.93(1H, d. J=1 .6 Hz), 7.75(1H, dd, J=1.8 and 8.6Hz), 7.70(1H, m), 7.62(3H, m), 7.57(1H, d, J=8.6Hz), 7.32(1H, dd, J=2.1 and 8.3Hz), 7.16(1H, d, J=8.4Hz), 4.06 (2H, s), 2.38(3H, s).

 $IR(Nujol) : 1702cm^{-1}$ .

Mass(FD) : m/e 473(M).

## 実施例 3 1 - 1

実施例 1 と同様にして、7-カルボキシ-2-(2, 4-ジクロロベンジル)-3, 5-ジメチルベンゾ [b] フラン(0.30g)、N, N' -カルボニルジイミダゾール(0.28g)、DBU(0.26ml)および1-n-ペンタンスルホンアミド(0.26g)から2-(2, 4-ジクロロベンジル)-3, 5-ジメチル-7-(1-n-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンゾ [b] フラン(0.26g)を白色結晶として得た。

 $^{1}$ H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm) : 0.79(3H, t, J=7.2Hz), 1.20-1.28(2H, m), 1.30 -1.37(2H, m), 1.64-1.71(2H, m), 2.19(3H, s), 2.42(3H, s), 3.46(2H, t, J=7.7Hz), 4.24(2H, s), 7.33-7.38(2H, m), 7.46(1H, s), 7.59(1H, s), 7.62(1H, s), 11.57(1H, brs).

 $IR(Nujol) : 1691cm^{-1}$ .

Mass(FD) : m/e 481(M)

mp : 164-165.5°C.

実施例31-2

実施例 1 と同様にして、7-カルボキシ-2-(2,4-ジクロロベンジル) -3, 5-ジメチルベンゾ[b] フラン (0.30g)、N, N' -カルボニルジイミダゾール <math>(0.28g)、DBU (0.26ml) およびベンゼンスルホンアミド (0.27g) から7-(ベンゼンスルホニルカルバモイル) <math>-2-(2,4-ジクロロベンジル) -3, 5-ジメチルベンゾ[b] フラン (0.29g) を白色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6}$ ,  $\delta$  ppm) : 2.17(3H. s). 2.38(3H. s). 4.23(2H. s). 7.33-7.41(3H. m), 7.56(1H. s), 7.58-7.64(3H. m), 7.72(1H. t, J=7.3Hz), 7.97-8.00(2H. m), 12.09(1H. brs).

 $IR(Nujol) : 1703cm^{-1}$ 

Mass(FD) : m/e 487(M)

mp : 214-215℃

# 実施例32-1

実施例1と同様にして、5 - カルボキシ-2 - メチル-3 - (4 - フェニルベンジル) ベンゾ[b] フラン (0.30g)、N, N' - カルボニルジイミダゾール (0.28g)、DBU (0.26ml) および1-n-ペンタンスルホンアミド (0.27g) から2-メチル-5-(1-n-ペンタンスルホニルカルバモイル) - 3-(4-フェニルベンジル) ベンゾ[b] フラン (0.25g) を白色結晶として得た。 「H-NMR(DMSO-d。, る ppm): 0.79(3H, t, J=7.3Hz), 1.21-1.26(2H, m), 1.34 (2H, quint., J=7.5Hz), 1.67(2H, quint., J=7.7Hz), 2.51(3H, s), 3.49(2H, t, J=7.7Hz), 4.07(2H, s), 7.32(1H, t, J=7.3Hz), 7.36 (2H, d, J=8.1Hz), 7.42(2H, t, J=7.6Hz), 7.57-7.62(5H, m), 7.82(1H, dd, J=8.6 and 1.6Hz), 8.15(1H, s), 11.99(1H, brs)

 $IR(Nujol) : 1687cm^{-1}$ 

mp : 130.5-132℃

### 実施例32-2

実施例1と同様にして、5-カルボキシ-2-メチル-3-(4-フェニルベ

ンジル) ベンゾ [b] フラン (0.30g)、N, N' -カルボニルジイミダゾール (0.28g)、DBU (0.26ml) およびベンゼンスルホンアミド (0.28g) から (1-ベンゼンスルホニルカルバモイル) <math>-2-メチル-3- (4-フェニル ベンジル) ベンゾ [b] フラン (0.31g) を白色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6}$ ,  $\delta$  ppm): 2.49(3H, s), 4.04(2H, s), 7.30-7.35(3H, m), 7.42(2H, t, J=7.7Hz), 7.54-7.63(7H, m), 7.69(1H, t, J=7.4Hz), 7.74(1H, d d, J=8.6 and 1.8Hz), 7.97-7.99(2H, m), 8.07(1H, d, J=1.7Hz), 12.5(1H, br s).

 $IR(Nujol) : 1686cm^{-1}$ 

mp: 188-190°C

実施例33-1

実施例 1 と同様にして、5 ーカルボキシー3 ー(2 、4 ージクロロベンジル) -2 ーメチルベンゾ [b] フラン(0.335g)、N 、N' ーカルボニルジイミダゾール(0.32g )、DBU(0.30ml)および1 ー n ーブタンスルホンアミド(0.275g)から5 ー(1 ー n ーブタンスルホニルカルバモイル) -3 ー(2 、4 ージクロロベンジル) -2 ーメチルベンゾ [b] フラン(0.26g )を白色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6}$ ,  $\delta$  ppm) : 0.85(3H, t, J=7.4Hz), 1.34-1.42(2H, m), 1.61 -1.68(2H, m), 2.42(3H, s), 3.49(2H, t, J=8.3Hz), 4.09(2H, s), 7.19(1H, d, J=8.4Hz), 7.33 (1H, dd, J=8.3 and 2.2Hz), 7.61(1H, d. J=8.6Hz), 7.64(1H, d. J=2.3Hz), 7.83(1H, dd, J=8.7 and 1.9Hz), 7.99(1H, d. J=1.7Hz), 11.95(1H, brs).

 $IR(Nujol) : 1698cm^{-1}$ 

mp: 145.5-146°C

実施例33-2

実施例1と同様にして、5-カルボキシ-3-(2, 4-ジクロロベンジル) -2-メチルベンゾ[b] フラン(0.335g)、N, N' -カルボニルジイミダゾ

ール (0.32g)、DBU (0.30ml) および1-n-(n+y)スルホンアミド (0.33g) から3-(2,4-ジクロロベンジル)-5-(1-n-(n+y)) ニルカルバモイル) -2-メチルベンゾ [b] フラン (0.22g) を白色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6}$ ,  $\delta$  ppm): 0.81(3H, t. J=7.1Hz), 1.18-1.23(4H, m), 1.33 -1.40(2H, m), 1.6 2 -1.68(2H, m), 2.42(3H, s), 3.48(2H, t. J=7.7Hz), 4.09(2H, s), 7.14(1H, d. J=8.4Hz), 7.33 (1H, dd, J=8.3 and 2.2Hz), 7.61(1H, d. J=8.6Hz), 7.64(1H, d. J=2.2Hz), 7.82(1H, dd, J=8.7 and 1.8Hz), 7.99 (1H, d. J=1.7Hz), 11.94(1H, brs).

 $IR(Nujol) : 1688cm^{-1}$ 

mp: 139-139.5°C

実施例33-3

実施例 1 と同様にして、5 ーカルボキシー3 ー(2 、4 ージクロロベンジル) -2 ーメチルベンゾ [b] フラン(0.335g)、N 、N' ーカルボニルジイミダゾール(0.32g )、DBU(0.30ml)および2 ーチオフェンスルホンアミド(0.33g)から3 ー(2 、4 ージクロロベンジル)-2 ーメチルー5 ー(2 ーチオフェンスルホニルカルバモイル)ベンゾ [b] フラン(0.33g )を白色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6}$ ,  $\delta$  ppm) : 2.39(3H, s), 4.07(2H, s), 7.15-7.21(2H, m), 7.32(1H, dd, J=8.3 and 2.3Hz), 7.58(1H, d, J=8.6Hz), 7.63(1H, d, J=2.2Hz), 7.78(1H, dd, J=8.6 and 1.8Hz), 7.83(1H, dd, J=3.7 and 1.1Hz), 7.95(1H, d, J=1.6Hz), 8.02(1H, dd, J=4.9 and 0.9Hz), 12.57(1H, brs).

 $[R(Nujol) : 1703cm^{-1}]$ 

mp: 198-199°C

### 実施例34-1

実施例 1 と同様にして、5 ーカルボキシー3 ー (2 , 4 ージクロロベンジル) -2 ーエチルベンゾ [b] フラン (0.30g) 、N , N' ーカルボニルジイミダゾ

ール (0.26g)、DBU (0.26ml) および1-n-ペンタンスルホンアミド(0.26g) から<math>3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-エチル-5-(1-n-ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンゾ [b] フラン <math>(0.15g) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 0.81(3H, t, J=7.3Hz), 1.18(3H, t, J=7.5Hz), 1.2 2 -1.38(4H, m), 1.65-1.71(2H, m), 2.77(2H, quartet, J=7.5Hz), 3.48(2H, t, J=7.8Hz), 4.10(2H, s), 7.14(1H, d, J=8.4Hz), 7.33 (1H, dd, J=8.4 and 2.1Hz), 7.63-7.66(2H, m), 7.83(1H, dd, J=8.8 and 1.9Hz), 8.01(1H, s), 11.95(1H, brs).

 $IR(Nujol) : 1689cm^{-1}$ 

mp : 131-132°C

### 実施例 3 4 - 2

実施例 1 と同様にして、5 ーカルボキシー3 ー(2 、4 ージクロロベンジル) -2 ーエチルベンゾ [b] フラン(0.335g)、N 、N' ーカルボニルジイミダゾール(0.32g )、DBU(0.30ml)およびベンゼンスルホンアミド(0.33g )から5 ー(ベンゼンスルホニルカルバモイル) -3 ー(2 、4 ージクロロベンジル) -2 ーエチルベンゾ [b] フラン(0.26g )を白色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6}$ ,  $\delta$  ppm): 1.16(3H, t, J=7.6Hz), 2.75(2H, quartet, J=7.6Hz), 4.08(2H, s), 7.12(1H, d, J=8.4Hz), 7.32(1H, d, J=8.4Hz), 7.58-7.65 (4H, m), 7.70(1H, t, J=7.0Hz), 7.76(1H, d, J=8.8Hz), 7.96-7.99(3H, m), 12.46(1H, brs).

 $IR(Nujol) : 1704cm^{-1}$ 

mp: 196-197°C

### 実施例34-3

実施例 1 と同様にして、5-カルボキシ-3-(2, 4-ジクロロベンジル) -2-エチルベンゾ [b] フラン (0.335g) 、N, N' -カルボニルジイミダゾ -ル (0.32g) 、DBU (0.30ml) および 8-キノリンスルホンアミド (0.33g)

)から3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-エチル-5-(8-キノリンスルホニルカルバモイル)ベンゾ [b] フラン <math>(0.39g) を白色結晶として得た。  $^1$ H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 1.15(3H, t, J=7.5Hz), 2.74(2H, quartet, J=7.5Hz), 4.08(2H, s), 7.03(1H, d, J=8.4Hz), 7.29(1H, dd, J=8.3 and 2.1Hz), 7.54(1H, d, J=8.7Hz), 7.59(1H, dd, J=8.3 and 4.3Hz), 7.68(1H, d, J=2.1Hz), 7.71(1H, dd, J=8.7 and 1.6Hz), 7.82(1H, t, J=7.8Hz), 7.99(1H, s), 8.34(1H, d, J=8.0Hz), 8.51(2H, d, J=7.8Hz), 8.80 (1H, dd, J=4.2 and 1.6Hz). IR(Nuiol):  $1687cm^{-1}$ 

mp : 232-233°C

### 実施例34-4

実施例 1 と同様にして、5-カルボキシ-3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-エチルベンゾ [b] フラン(0.36g)、N, N' -カルボニルジイミダゾール(0.32g)、DBU(0.30ml)および2-メチルベンゼンスルホンアミド(0.31g)から3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-エチル-5-((2-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンゾ [b] フラン(0.24g)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 1.17(3H. t, J=7.6Hz), 2.57(3H. s), 2.77(2H. quartet, J=7.5Hz), 4.08(2H. s), 7.15(1H. d, J=8.4Hz), 7.32(1H. dd, J=8.3 and 2.2Hz), 7.38(1H. d, J=7.6Hz), 7.44(1H. t, J=7.4Hz), 7.57(1H. t, J=7.5Hz), 7.60(1H. d, J=8.7Hz), 7.63(1H. d, J=2.2Hz), 7.77(1H. d, J=8.8Hz), 7.97(1H. s), 8.02(1H. d, J=8.1Hz), 12.56(1H. brs).

 $IR(Nujol) : 1694cm^{-1}$ 

mp : 182-183°C

## 実施例35-1

実施例 1 と同様にして、5-カルボキシー3-(2, 4-ジクロロベンジル) -2-プロピルベンゾ [b] フラン (0.36g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.32g)、DBU (0.30ml) および 1-n-ペンタンスルホンアミド (

0.30g ) から3-(2,4-ジクロロベンジル)-5-(1-n-ペンタンスルホニルカルバモイル)-2-プロピルベンゾ [b] フラン <math>(0.36g) を白色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3}$ ,  $\delta$  ppm): 0.89(3H, t, J=7.3Hz), 0.95(3H, t, J=7.4Hz), 1. 30-1.47(4H, m), 1.70-1.79(2H, m), 1.83-1.90(2H, m), 2.77(2H, t, J=7.5Hz), 3.57(2H, t, J=8.0Hz), 4.05(2H, s), 6.88(1H, d, J=8.4Hz), 7.10 (1H, dd, J=8.3 and 2.2Hz), 7.45(1H, d, J=2.1Hz), 7.50(1H, d, J=8.6Hz), 7.71(1H, dd, J=8.6 and 1.9Hz), 7.76(1H, d, J=1.6Hz), 8.36(1H, brs).

 $IR(Nujol) : 1693cm^{-1}$ 

mp : 114-115℃

実施例 3 5 - 2

実施例 1 と同様にして、5- カルボキシー3-(2,4- ジクロロベンジル) -2- プロピルベンゾ [b] フラン (0.36g) 、N, N'- カルボニルジイミダ ゾール (0.32g) 、DBU (0.30ml) およびベンゼンスルホンアミド (0.31g) から5-( ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-(2,4- ジクロロベンジ )-2- プロピルベンゾ [b] フラン (0.24g) を白色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6}$ ,  $\delta$  ppm): 0.83(3H, t, J=7.4Hz), 1.56-1.63(2H, m), 2.70 (2H, t, J=7.4Hz), 4.08(2H, s), 7.10(1H, d, J=8.4Hz), 7.32(1H, dd, J=8.3 and 2.2Hz), 7.58-7.65(4H, m), 7.70(1H, t, J=7.4Hz), 7.76(1H, dd, J=8.7 and 1.8Hz), 7.96-7.99(3H, m), 12.45(1H, brs).

 $IR(Nujol) : 1708cm^{-1}$ 

mp: 197-197.5°C

実施例35-3

実施例 1 と同様にして、5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル) -2-プロピルベンゾ[b] フラン (0.36g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール <math>(0.32g)、DBU (0.30ml) および 2-ニトロベンゼンスルホンアミド <math>(0.40g) から 3-(2,4-ジクロロベンジル)-5-(2-ニトロベンゼン

スルホニルカルバモイル) -2-プロピルベンゾ [b] フラン (0.18g) を白色 結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6}$ ,  $\delta$  ppm): 0.84(3H, t. J=7.3Hz), 1.58-1.64(2H, m), 2.72 (2H, t, J=7.4Hz), 4.09(2H, s), 7.13(1H, d, J=8.3Hz), 7.32(1H, dd, J=8.4 and 2.2Hz), 7.61(1H, d, J=8.7Hz), 7.63(1H, d, J=2.0Hz), 7.82(1H, dd, J=8.8 and 1.3Hz), 7.85-8.00(3H, m), 8.03(1H, s), 8.22-8.25(1H, m).

 $IR(Nujol) : 1692cm^{-1}$ 

mp : 219-220°C

## 実施例36

実施例 1 と同様にして、5- カルボキシ-3-(2,4- ジクロロベンジル)ベンゾ [b] フラン (0.26g) 、N 、N'- カルボニルジイミダゾール (0.26g) 、DBU (0.24m1) およびn- ペンタンスルホンアミド (0.24g) から3-(2,4- ジクロロベンジル)-5-(1-n- ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンゾ [b] フラン (0.24g) を黄色油状物として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6}$ ,  $\delta$  ppm) : 0.82(3H, t, J=7.2Hz), 1.23-1.40(4H, m), 1.65 -1.73(2H, m), 3.51(2H, t, J=7.7Hz), 4.14(2H, s), 7.37(2H, s), 7.64(1H, s), 7.70(1H, d, J=8.8Hz), 7.87(1H, s), 7.91(1H, dd, J=8.7 and 1.6Hz), 8.2 69(1H, s), 12.01(1H, brs)

 $IR(Nujol) : 1682cm^{-1}$ 

### 実施例37

実施例1と同様にして、5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル) -2-メチルベンゾ [b] チオフェン (440 mg. 1.25 mmol) をジメチルホルムアミドに懸濁し、カルボニルジイミダゾール(305 mg. 1.88 mmol) を加え室温で1時間攪拌した。次いで1-n-ペンタンスルホンアミド (284 mg. 1.88 mmol) とDBU (286 mg. 1.88 mmol) を加えて100 °Cで15時間加熱攪拌した。反応液を減圧濃縮して残渣に水、3 N塩酸を加え酸性にして酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し濾液

を減圧濃縮、残渣の油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:ヘキサン/酢酸エチル=3/2)で精製し、2-プロパノールーn-ヘキサンで再結晶し3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルー5-(1-n-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンゾ [b] チオフェン(410mg、68%)を無色結晶として得た。

mp: 158.5-159.3°C

 $^{1}$ H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm) : 12.01(1H, brs), 8.15(1H, d. J=1.4Hz), 8.06(1 H, d. J=8.4Hz), 7.82(1H, dd. J=1.6 and 8.4Hz), 7.66(1H, d. J=2.1 Hz), 7.25(1H, dd. J=2.1 and 8.4Hz), 6.72(1H, d. J=8.4Hz), 4.25(2H, s), 3.48(2H, m), 2.44(3H, s), 1.66(2H, quint., J=7.5Hz), 1.34(2H, quint., J=7.7Hz), 1.24(2H, sextet. J=7.6Hz), 0.80(3H, t. J=7.3Hz).

 $IR(Nuiol) : 1661cm^{-1}$ 

Mass(FD) : m/e 483(M)

実施例38-1

実施例1と同様にして、7-カルボキシ-2-(2,4-ジクロロベンジル) -3-エチルベンゾ [b] チオフェン (0.25g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール (0.22g)、DBU (0.20ml) および<math>1-n-ペンタンスルホンアミド (0.21g) から2-(2,4-ジクロロベンジル)-3-エチル-7-(1-n-ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンゾ [b] チオフェン (0.17g) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 0.89(3H. t, J=7.4Hz), 1.20 (3H. t, J=7.7Hz), 1 .30-1.38(2H. m), 1.41-1.48(2H. m), 1.85-1.93(2H. m), 2.89(2H. quartet, J=7.6Hz), 3.62(2H. t, J=8.3Hz), 4.31(2H. s), 7.13(1H. d, J=8.3Hz), 7.16(1H. dd, J=8.4 and 2.0Hz), 7.41(1H. d, J=2.2Hz), 7.49(1H. t, J=7.8Hz), 7.6 2(1H. d, J=7.5Hz), 7.96(1H. d, J=7.9Hz), 8.4(1H. brs).

 $IR(Nujol) : 1667cm^{-1}$ 

Mass(FD) : m/e 497(M)

mp: 176-178°C.

### 実施例38-2

実施例 1 と同様にして、7-カルボキシ-2-(2,4-ジクロロベンジル)  $-3-エチルベンゾ〔b〕チオフェン(0.25g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール(0.22g)、DBU(0.20ml)およびベンゼンスルホンアミド(0.22g)から<math>7-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-2-(2,4-ジクロロベンジル)-3-エチルベンゾ〔b〕チオフェン(0.15g)を白色結晶として得た。 <math>^1$ H-NMR(CDC1 $_3$ , $\delta$ ppm): 1.14(3H,t,J=7.6Hz),2.84(2H,quartet,J=7.5Hz),4.24(2H,s),7.04(1H,d,J=8.3Hz),7.12(1H,dd,J=8.3 and 2.0Hz),7.38(2H,d,J=2.0Hz),7.54(2H,t,J=7.7Hz),7.62(1H,t,J=7.4Hz),7.70(1H,d,J=7.5Hz),7.87(1H,d,J=7.9Hz),8.18(2H,d,J=7.9Hz).

 $IR(Nujol) : 1704cm^{-1}$ 

Mass(FD) : m/e 503(M)

mp: 181-183°C

### 実施例39

実施例 1 と同様にして、6- カルボキシ-1-(2,4- ジクロロベンジル)-3- メチル-2- ベンズイミダゾロン(0.314g)とN, N- ジメチルホルムアミド(9m1)の混合物に、N, N'- カルボニルジイミダゾール(0.290g)を加え、室温で 1 時間撹拌した。1-n- ブタンスルホンアミド(0.246g)および DBU(0.273g)を加えた後、100 でで 16 時間撹拌した。溶媒を留去し、クロロホルムと水から抽出した。有機層を濃縮して得られた残留物を分取用薄層クロマトグラフィーで精製することにより6-(1-n- ブタンスルホニルカルバモイル)-1-(2,4- ジクロロベンジル)-3- メチル-2- ベンズイミダゾロン(0.123g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 0.81(3H, t, J=7.2Hz), 1.29(2H, m), 1.51(2H, m), 3.00(2H, m), 3.39(3H, s), 5.11(2H, s), 6.93(1H, d, J=8.3Hz), 7.13(1H, d, J=8.2Hz), 7.34(1H, d), 7.50(1H, s), 7.68(1H, s), 7.78(1H, d, J=8.1H)

z).

 $IR(Nujol) : 1666cm^{-1}$ 

mp : 358-360°C

Mass(FD) : m/e 469(M)

### 実施例40

実施例 1 と同様にして、6-カルボキシ-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-ベンゾトリアゾール(0.12g)、N, N' -カルボニルジイミダゾール(0.12g)、DBU(0.11ml)および 1-n-プタンスルホンアミド(0.10g)から 6 - (1-n-プタンスルホニルカルバモイル)-1-(2, 4-ジクロロベンジル)ベンゾトリアゾール(0.13g)を得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3}$ ,  $\delta$  ppm): 0.90(3H, t, J=7.4Hz). 1.40-1.48(2H, m), 1.76-1.82(2H, m), 3.57 (2H, t, J=8.4Hz), 5.93(2H, s), 6.89(1H, d, J=8.4Hz), 7.13(1H, dd, J=8.4 and 2.1Hz), 7.38 (1H, d, J=2.0Hz), 7.92(1H, d, J=8.9Hz), 8.13(1H, d, J=8.7Hz), 8.26(1H, s), 10.0(1H, brs).

 $IR(Nujol) : 1688cm^{-1}$ 

Mass(FD) : m/e 440 (M)

mp: 158-160°C

### 実施例 4 1 - 1

実施例 1 と同様にして、6-カルボキシ-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-3-メチル-1 H-インダゾール(0. 44g 、1. 31mmol)をジメチルホルムアミド(16ml)に溶かし、N, N' -カルボニルジイミダゾール(319mg, 2. 0mmol)を加え室温で 1 時間攪拌した。次いで、1-n-ブタンスルホンアミド(270mg, 2. 0mmol)とDBU(300mg, 2. 0mmol)を加え、100  $^{\circ}$ でで 1 4 時間加熱攪拌した。ジメチルホルムアミドを減圧留去し、残渣に 1 N 塩酸を加え $^{\circ}$  pH  $extit{E}$   $extit{E}$  に調整した後析出した油状物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後無水硫酸ナトリウムで乾燥、乾燥剤を濾去して濾液を減圧濃縮した。残渣の油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液: $^{\circ}$   $extit{E}$   $extit{E$ 

1) で分離精製し、6-(1-n-7)タンスルホニルカルバモイル)-1-(2), 4-9クロロベンジル)-1 H-3 - メチルインダゾールを結晶性の油状物(0.53g) として得た。このものを酢酸エチルーへキサンで再結晶し、無色結晶(0.36g、60%)を得た。

mp : 133.6-135.0°C

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3}$ ,  $\delta$  ppm): 8.82(1H. brs), 7.94(1H. s), 7.78(1H. d. J=8.4H z), 7.56(1H. d. J=8.4Hz), 7.42(1H. d. J=1.7Hz), 7.09(1H. dd. J=1.9 and 8 .4Hz), 6.63(1H. d. J=8.4Hz), 5.64(2H. s), 3.58(2H. m), 2.62(3H. s), 1.83 (2H. quint, J=7.4Hz), 1.47(2H. sextet. J=7.4Hz), 0.94(3H. t. J=7.4Hz).

 $IR(Nujol) : 1681cm^{-1}$ 

Mass(FD) : m/e 453(M)

## 実施例 4 1 - 2

実施例1と同様にして、6-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル) -3-メチル-1H-インダゾール(0.335g)、N,N'-カルボニルジィミダゾール(0.32g)、DBU(0.30m1) および1-ペンタンスルホンアミド(0.30g) から1-(2,4-ジクロロベンジル)-3-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)-1H-インダゾール(0.3g) を淡黄色アモルファスとして得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6}\ ,\ \delta\ \text{ppm})\ :\ 0.\ 82(3\text{H.}\ t,\ J=7.\ 2\text{Hz}),\ 1.\ 22-1.\ 40(4\text{H.}\ m),\ 1.\ 66$   $-1.\ 74(2\text{H.}\ m),\ 2.\ 51(3\text{H.}\ s),\ 3.\ 52(2\text{H.}\ t,\ J=7.\ 7\text{Hz}),\ 5.\ 69(2\text{H.}\ s),\ 6.\ 78(1\text{H.}\ d$  , J=8.\ 4\text{Hz}),\ 7.\ 34(1\text{H.}\ dd,\ J=8.\ 4\ and\ 2.\ 0\text{Hz}),\ 7.\ 64(1\text{H.}\ d,\ J=8.\ 5\text{Hz}),\ 7.\ 67(1\text{H.}\ d,\ J=2.\ 0\text{Hz}),\ 7.\ 87(1\text{H.}\ d,\ J=8.\ 5\text{Hz}),\ 8.\ 33(1\text{H.}\ s),\ 12.\ 07(1\text{H.}\ brs).

 $IR(Nujol) : 1690 cm^{-1}$ 

### 実施例 4 1 - 3

実施例 1 と同様にして、6 - カルボキシ-1 - (2, 4 - ジクロロベンジル) -3 - メチル-1 H - インダゾール (0. 3 3 5 g ) 、N, N' - カルボニルジ イミダゾール (0. 3 2 g ) 、DBU (0. 3 0 m 1 ) およびベンゼンスルホン

アミド (0.31g) から6-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-3-メチル-1H-インダゾール <math>(0.36g) を白色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6}$ ,  $\delta$  ppm): 2.50(3H, s), 5.68(2H, s), 6.75(1H, d, J=8.5 Hz), 7.33(1H, dd, J=8.4 and 2.0Hz), 7.56(1H, d, J=8.7Hz), 7.64(2H, t, J=7.7Hz), 7.67(1H, d, J=2.0Hz), 7.72(1H, t, J=7.5Hz), 7.83(1H, d, J=8.5Hz), 8.02(2H, d, J=7.9Hz), 8.31(1H, s), 12.60(1H, brs).

 $IR(Nujol) : 1699 cm^{-1}$ 

mp : 227.5-229 °C

# 実施例 4 1 - 4

実施例 1 と同様にして、6 - カルボキシ -1 - (2 , 4 - i

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6}$ ,  $\delta$  ppm): 2.50(3H. s), 5.68(2H. s), 6.76(1H. d, J=8.4 Hz), 7.33(1H. dd, J=8.4 and 2.2Hz), 7.43-7.47(3H. m), 7.53(1H. d. J=15.4 Hz), 7.64(1H. d. J=8.5Hz), 7.67(1H. d. J=15.5Hz), 7.76-7.79(2H. m), 7.85 (1H. d. J=8.4Hz), 8.34(1H. s), 12.35(1H. brs).

 $IR(Nujol) : 1694 cm^{-1}$ 

mp : 209.5-210.5 ℃

### 実施例42

実施例1と同様にして、7-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル) -3-エチル-2,4(1H,3H)-キナゾリンジオン(0.79g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール(0.44g)、DBU(0.41g) および<math>1-n-ブタンスルホンアミド(0.37g)から7-(1-n-ブタンスルホニルカルバモイル

) -1-(2, 4-ジクロロベンジル) -3-エチル-2, 4(1 H, 3 H) - キナゾリンジオン(0.58g)を白色結晶として得た。

 $^{1}$ H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 0.81(3H, t, J=7.4Hz), 1.18(3H, t, J=7.2Hz), 1.3 2 -1.40(2H, m), 1.61(2H, quint., J=8.0Hz), 3.46(2H, t, J=7.1Hz), 4.01(2H, quartet, J=7.2Hz), 5.39(2H, s), 7.11(1H, d, J=8.5Hz), 7.29(1H, d, J=8.4Hz), 7.51(1H, s), 7.74(1H, d, J=2.0Hz), 7.77(1H, d, J=8.1Hz), 8.21(1H, d, J=8.7Hz), 8.23(1H, s), 12.3(1H, brs).

IR(Nujol): 1712, 1693, 1658cm<sup>-1</sup>

Mass(FD) : m/e 511(M)

mp : 212-214°C

## 実施例 4 3

実施例1と同様にして、7-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル) -1-メチル-2,4(1H,3H)-キナゾリンジオン(0.57g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール(0.36g)、DBU(0.34ml)および<math>1-n-ブタンスルホンアミド(0.31g)から7-(1-n-ブタンスルホニルカルバモイル)-3-(2,4-ジクロロベンジル)-1-メチル-2,4(1H,3H)-キナゾリンジオン(0.65g)を白色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6}\ ,\ \delta\ \text{ppm})\ :\ 0.88(3\text{H, t},\ J=7.4\text{Hz}),\ 1.39-1.46(2\text{H. m}),\ 1.70$  (2H, quint., J=7.7Hz), 3.56(2H, t, J=7.9Hz), 3.60(3H, s), 5.14(2H, s), 7.18(1H, d, J=8.4Hz), 7.30(1H, dd, J=8.4 and 2.1Hz), 7.65(1H, d, J=2.1Hz), 7.80 (1H, d, J=8.2Hz), 7.98(1H, s), 8.16(1H, d, J=8.2Hz), 12.5(1H, brs)).

IR(Nujol): 1712, 1693, 1658cm<sup>-1</sup>

Mass(FD) : m/e 497(M)

mp : 212-214°C

### 実施例44

実施例1と同様にして、7-カルボキシー3-(2, 4-ジクロロベンジル)

-4 (3 H) -キナゾリノン (0.35g )、N, N' -カルボニルジイミダゾール (0.32g )、DBU (0.30ml) および 1-n-ブタンスルホンアミド (0.27g )から 7- (1-n-ブタンスルホニルカルバモイル) -3- (2, 4-ジクロロベンジル) -4 (3 H) -キナゾリノン (0.38g )を白色結晶として得た。  $^1$ H-NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.87(3H, t, J=7.6Hz), 1.38-1.46(2H, m), 1.66 -1.73(2H, m), 3.54(2H, t, J=7.8Hz), 5.25(2H, s), 7.21(1H, d, J=8.4Hz), 7.38(1H, dd, J=8.4 and 2.1Hz), 7.69 (1H, d, J=2.1Hz), 7.99(1H, dd, J=8.3 and 1.7Hz), 8.23(1H, d, J=8.3Hz), 8.25(1H, d, J=1.7Hz), 8.58(1H, s), 12.

 $IR(Nujol) : 1694cm^{-1}$ 

Mass(FD) : m/e 468 (M+1)

mp : 245-247°C

40(1H, brs).

### 実施例 4 5

実施例1と同様にして、7-カルボキシ-2-(2, 4-ジクロロベンジル) -3-メチル-4(3H)-キナゾリノン(0.19g)、N,N'-カルボニルジィミダゾール(0.21g)、DBU(0.20ml)および<math>1-n-ブタンスルホンアミド(0.20g)から7-(1-n-ブタンスルホニルカルバモイル)-2-(2, 4-ジクロロベンジル)-3-メチル-4(3H)-キナゾリノン(0.09g)を白色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDC1}_{3}$ ,  $\delta$  ppm): 0.96(3H, t, J=7.4Hz), 1.48-1.53(2H, m), 1.84-1.91(2H, m), 3.58-3.62(5H, m), 4.29(2H, s), 7.14(1H, d, J=8.3Hz), 7.23-7.26(1H, m), 7.50 (1H, d, J=2.1Hz), 7.89(1H, d, J=8.3Hz), 7.97(1H, s), 8.36(1H, brs), 8.39(1H, d, J=8.3Hz).

 $IR(Nujol) : 1690, 1661cm^{-1}$ 

Mass(FD) : m/e 482 (M + 1)

mp : 244-246°C

実施例46

反応の後処理工程において 3 N塩酸を用いp Hを 1 に調整する以外は実施例 1 と同様にして、6 - カルボキシー 3 - (2 , 4 - ジクロロベンジル) - 3 , 4 - ジヒドロー 2 - メチルキナゾリン・塩酸塩(0.27g)、N , N' - カルボニルジイミダゾール(0.34g)、DBU(0.31ml)および 1 - n - T タンスルホンアミド(0.29g)から 6 - (1 - n - T タンスルホニルカルバモイル) - 3 - (2 , 4 - ジクロロベンジル) - 3 , 4 - ジヒドロー 2 - メチルキナゾリン・塩酸塩(0.16g)を微黄色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6}$ ,  $\delta$  ppm): 0.82 (3H, t, J=7.4Hz), 1.27-1.33(2H, m), 1.4 8-1.56(2H, m), 2.43(3H, s), 3.04(2H, t, J=7.7Hz), 4.72(2H, s), 4.86(2H, s), 7.01(1H, d, J=8.3Hz), 7.49(1H, dd, J=8.4 and 2.1Hz), 7.59 (1H, d, J=8.4Hz), 7.66(1H, s), 7.75(1H, d, J=2.1Hz), 7.85(1H, d, J=8.4Hz), 12.0(1H, brs).

 $IR(Nujol) : 1642cm^{-1}$ 

Mass(FD) : m/e 467 (M)

mp: 258℃ (分解)

### 実施例 4 7 - 1

実施例1と同様にして、7-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル) -2-メチル-4(1H)-キナゾリノン(0.36g)、N,N'-カルボニルジィミダゾール(0.32g)、DBU(0.30ml)および<math>1-n-ペンタンスルホンアミド(0.30g)から1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-7-(1-n-ペンタンスルホニルカルバモイル)-4(1H)-キナゾリノン(0.47g)を白色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6}$ ,  $\delta$  ppm): 0.80(3H, t, J=7.3Hz), 1.18-1.26(2H, m), 1.29 -1.35(2H, m), 1.60-1.67(2H, m), 2.67(3H, s), 3.48(2H, t, J=8.3Hz), 5.70(2H, s), 7.14(1H, d, J=8.6Hz), 7.33-7.36(1H, m), 7.83-7.86(2H, m), 8.07(1H, d, J=8.4Hz), 8.33(1H, d, J=8.3Hz).

IR(Nujol): 1738, 1694cm<sup>-1</sup>

Mass(FD) : m/e 496(M+1)

mp: 168-170°C

実施例 4 7 - 2

実施例 1 と同様にして、7-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル) -2-メチル-4(1H)-キナゾリノン(0.36g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール(0.32g)、DBU(0.30ml)およびベンゼンスルホンアミド(0.31g)から<math>7-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-4(1H)-キナゾリノン(0.50g)を白色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDC1}_{3}$ ,  $\delta$  ppm) : 2.66(3H. s), 5.68(2H. s), 7.11(1H. d. J=8.5Hz) , 7.31(1H. dd. J=8.4 and 2.1Hz), 7.61(2H. t. J=7.9Hz), 7.71(1H. t. J=7.5 Hz), 7.80(1H. s), 7.84(1H. d. J=2.1Hz), 7.94(2H. d. J=7.9Hz), 8.03(1H. d. J=8.2Hz), 8.29(1H. d. J=8.3Hz).

 $IR(Nujol) : 1735, 1698cm^{-1}$ 

Mass(FD) : m/e 502(M+1)

mp : 214-216°C

### 実施例48

実施例1と同様にして、7-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル) -1,4-ジヒドロ-2-メチルキナゾリン・1/2硫酸塩(0.100g)、N,N -カルボニルジイミダゾール(0.122g)、DBU(0.11ml)およびベンゼンスルホンアミド(0.113g)から1-(2,4-ジクロロベンジル)-1,4-ジヒドロ-2-メチル-7-(1-n-ペンタンスルホニルカルバモイル)キナゾリン・塩酸塩(0.075g)を白色結晶として得た。

 $^{1}$ H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub> ,  $\delta$  ppm) : 0.79(3H. t. J=7.3Hz). 1.18-1.34(4H. m). 1.55 -1.65(2H. m). 2.43(3H. s). 3.40-3.50(2H. m). 4.86(2H. s). 5.30(2H. s). 7.27(1H. s). 7.37 (1H. s). 7.38(1H. d. J=2.0Hz). 7.41(1H. d. J=8.2Hz). 7.79(1H. d. J=1.9Hz). 7.81(1H. d. J=7.9Hz). 11.4(1H. brs). 12.1(1H. brs).

 $IR(Nujol) : 1685cm^{-1}$ 

Mass(FD) : m/e 482(M+1)

mp: 184-186°C

### 実施例 4 9

実施例 1 と同様にして、7-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル) -3-メチル-2(1H)-キノキサリノン(0.28g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール(0.23g)、DBU(0.21ml)および<math>1-n-ブタンスルホンアミド(0.19g)から7-(1-n-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-3-メチル-2(1H)-キノキサリノン(0.17g)を得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6}$ ,  $\delta$  ppm): 0.81(3H, t. J=7.4Hz), 1.3 2 - 1.40(2H, m), 1 .62(2H, quint., J=7.5Hz), 2.51(3H, s), 3.47(2H, t. J=7.5Hz), 5.48(2H, s) , 6.88(1H, d, J=8.6Hz), 7.25(1H, dd, J=8.5 and 2.3Hz), 7.69 (1H, s), 7.7 5(1H, d, J=2.3Hz), 7.86(1H, d, J=8.4Hz), 7.90(1H, d, J=8.3Hz), 12.2(1H, brs).

 $IR(Nujol) : 1708. 1692cm^{-1}$ 

Mass(FD) : m/e 481 (M)

mp : 223-225°C

### 実施例50

実施例 1 と同様にして、7-カルボキシ-1-(2, 4-ジクロロベンジル) -4-メチル-2, 3 (1 H, 4 H) -キノキサリンジオン(0.28g)、N, N - カルボニルジイミダゾール(0.22g)、DBU(0.20ml) および1-n-ブタンスルホンアミド(0.18g) から7-(1-n-ブタンスルホニルカルバモイル) -1- (2, 4-ジクロロベンジル) -4-メチル-2, 3 (1 H, 4 H) -キノキサリンジオン(0.32g) を得た。

 $^{1}$ H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm) : 0.80(3H, t, J=7.3Hz), 1.30-1.38(2H, m), 1.60 (2H, quint., J=7.7Hz), 3.46(2H, t, J=7.2Hz), 3.59(3H, s), 5.37(2H, s), 7

.17(1H. d, J=8.5Hz), 7.28(1H. dd, J=8.5 and 2.2Hz), 7.45 (1H. d, J=1.8Hz), 7.58(1H. d, J=8.8Hz), 7.75(1H. d, J=2.1Hz), 7.86(1H. dd, J=7.2 and 1.8Hz), 12.1(1H. brs).

 $IR(Nujol) : 1682cm^{-1}$ 

Mass(FD) : m/e 497 (M)

mp : 243-246°C

### 実施例51

実施例1と同様にして、3-カルボキシ-4-(2,4-ジクロロベンジル) -5-エチルイミダゾ[1,2-b] ピラゾール(0.546g)、N.N'-カルボニルジイミダゾール(<math>0.524g)、1-n-ペンタンスルホンアミド(<math>0.488g) およびDBU(0.491g)から4-(2,4-ジクロロベンジル)-5-エチル-3-(1-n-ペンタンスルホニルカルバモイル)イミダゾ[1,2-b] ピラゾール(<math>0.140g)を得た。

 $^{1}$ H-NMR(CD30D,  $\delta$  ppm) : 0.77(3H, t, J=7.1Hz), 1.11-1.27(7H, m), 1.58(2H, m), 2.45(2H, m), 3.26(2H, m), 5.78(2H, s), 6.43(1H, d, J=8.4Hz), 7.12(1H, dd, J=8.4 and 2.1Hz), 7.36(1H, s), 7.43(1H, d, J=2.1Hz), 8.01 (1H, s)

 $IR(Nujol) : 1661cm^{-1}$ 

Mass(FD) : m/e 470(M)

mp: 165-166.5°C

## 実施例52

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 0.81(3H, t, J=7.2Hz), 1.21-1.37(4H, m), 1.61 - 1.68(2H, m), 2.26(3H, s), 3.33(2H, m), 4.44(2H, s), 6.86(1H, d, J=8.1H z), 7.30(1H, dd, J=8.3 and 2.2Hz), 7.62(1H, d, J=9.3Hz), 7.69(1H, d, J=2.1Hz), 7.77 (1H, brs), 8.84(1H, s).

 $IR(Nujol) : 1659cm^{-1}$ 

mp : 264-267°C

### 実施例53-1

### 実施例53-2

実施例 1 と同様にして、4-(4-7) にんべンジルオキシ)-6-1 にんり かんがい酸(600 mg)から6-(n-1) にんり では、1 にんり には、1 にんり には、1 にんり には、1 に

# 実施例54

実施例 1 と同様にして、5 ーカルボキシー3 ー (2 , 4 ージクロロベンジル) -2 ーエチルベンゾ [b] フラン (0.30g) 、N 、N' ーカルボニルジイミダゾール (0.28g) 、DBU (0.26ml) および1 ーペンテンー1 ースルホンアミド (0.30g) から3 ー (2 、4 ージクロロベンジル) -2 ーエチルー5 ー ((E)

ーペンテン-1-スルホニル) カルバモイル) ベンゾ [b] フラン (0.24g) を 白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 0.86(3H, t, J=7.4Hz), 1.18(3H, t, J=7.5Hz), 1.40-1.48(2H, m), 2.23(2H, quartet, J=7.0Hz), 2.77(2H, quartet, J=7.5Hz), 4.09(2H, s), 6.76(1H, d, J=15.2Hz), 6.83-6.90(1H, m), 7.13(1H, d, J=8.4Hz), 7.33 (1H, dd, J=8.4 and 2.2Hz), 7.62(1H, d, J=8.7Hz), 7.64(1H, d, J=2.1Hz), 7.81(1H, dd, J=8.8 and 1.8Hz), 7.99(1H, d, J=1.6Hz), 12.05(1H, brs).

 $IR(Nujol) : 1657cm^{-1}$ 

mp: 191-192°C

### 実施例55-1

実施例 1 と同様にして、6 ーカルボキシー1 ー(2 、4 ージクロロベンジル) ー 3 ーエチルー 1 H ーインダゾール(0.35g)、N,N' ーカルボニルジイミダゾール(0.32g)、DBU(0.30m1)および 1 ー 1 ーペンタンスルホンアミド(0.30g)から 1 ー(2 、4 ージクロロベンジル)ー3 ーエチルー6 ー(1 ー 1 ーペンタンスルホニルカルバモイル)ー 1 H ーインダゾール(0.47g)を得た。 1 H ー NMR(1 DMSO-1 d。1 o 1 o 1 c

 $IR(Nujol) : 1690cm^{-1}$ 

## 実施例55-2

実施例 1 と同様にして、6 ーカルボキシー1 ー(2 、4 ージクロロベンジル) ー 3 ーエチルー1 H ーインダゾール(0.35g )、N 、N' ーカルボニルジイミダゾール(0.32g )、DBU(0.30ml)およびベンゼンスルホンアミド(0.31g)から6 ー(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-1 ー(2 、4 ージクロロベンジ

 $IR(Nujol) : 1697cm^{-1}$ 

mp : 208-209°C

## 実施例56

実施例 1 と同様にして、6 ーカルボキシー 3 ー(2 、4 ージクロロベンジル) ー 2 ーメチルイミダゾ [1 、2 ー a ] ピリジン(0.20g )の粗精製物、N 、N' ーカルボニルジイミダゾール(0.32g )、DBU(0.30ml)およびベンゼンスルホンアミド(0.31g )から 6 ー(ベンゼンスルホニルカルバモイル) -3 ー(2 、4 ージクロロベンジル) -2 ーメチルイミダゾ [1 、2 ー a ] ピリジン(0.07 g )を褐色固体として得た。

mp: 308-310°C

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6}$ ,  $\delta$  ppm) : 2.33(3H, s), 4.51(2H, s), 7.05(1H, d, J=8.3H z), 7.30(1H, dd, J=8.4 and 2.1Hz), 7.56(2H, t, J=7.6Hz), 7.60-7.63 (1H, m), 7.71(1H, d, J=2.2Hz), 7.87(1H, d, J=8.4Hz), 7.94(2H, d, J=7.2Hz), 8.09-8.14(1H, m), 8.98(1H, brs).

 $IR(Nujol) : 1664cm^{-1}$ 

Mass(FD) : m/e 473(M)

### 実施例57-1

実施例1と同様にして、3-(2, 3-i)クロロベンジル)-2-xチル-3 H-イミダゾ[4, 5-b] ピリジン<math>-5-カルボン酸(45mg)から3-( (2, 3-i)クロロベンジル)-2-xチル-5-(n-ペンタンスルホニルカルバモイル)-3 H-イミダゾ[4, 5-b] ピリジン(<math>32mg)を白色結晶

# として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 0.79(3H, t, J=8Hz), 1.19-1.40(4H, m), 1.65-1.75(2H, m), 2.51(3H, s), 3.52(2H, t, J=8Hz), 5.86(2H, s), 6.60(1H, d, J=8Hz), 7.27(1H, t, J=8Hz), 7.62(1H, d, J=8Hz), 8.01(1H, d, J=8Hz), 8.22(1H, dd, J=8Hz)

 $Mass(ESI) : 467(M-H)^{-}$ 

## 実施例 5 7 - 2

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 0.79(3H, t. J=8Hz), 1.22-1.41(4H, m), 1.68-1.78(2H, m), 2.63(3H, s), 3.57(2H, t. J=8Hz), 6.13(2H, s), 7.43-7.58(2H, m), 7.80 (1H, d. J=8Hz), 7.92(1H, d. J=8Hz), 8.03(1H, d. J=8Hz), 8.20(1H, dd. J=2.8Hz)

 $Mass(ESI) : 489(M-H)^{-}$ 

#### 実施例58

実施例 1 と同様にして、3-(2-2)ロロー4-7エニルベンジル)-2-メチルベンゾ [b] チオフェン-5-カルボン酸(130 mg)から3-(2-2)ロロー4-フェニルベンジル)-2-メチル-5-(n-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンゾ [b] チオフェン(125 mg)を白色結晶として得た。  $^1$ H-NMR(DMSO- $^1$ d。): 0.78(3H, t, J= $^2$ Hz), 1.17-1.38(4H, m), 1.60-1.72(2H, m), 2.47(3H, s), 3.49(2H, t, J= $^3$ Hz), 6.81(1H, d, J= $^3$ Hz), 7.32-7.48(4H, m), 7.65(2H, d, J= $^3$ Hz), 7.80-7.86(2H, m), 8.08(1H, d, J= $^3$ Hz), 8.23(1H, s) Mass(ESI):  $524(M-H)^-$ 

#### 実施例59

実施例 1 と同様にして、3-(2-2) ロロー 4-7 ェニルベンジル)-2-8 チルー 3 Hーイミダゾ [4, 5-b] ピリジンー5- カルボン酸(78 m g)から 3-(2-2) ロロー 4-7 ェニルベンジル)-2-8 チルー 5-((E)-1-2) ペンテンー 1-3 ルボニル)カルバモイル)-3 Hーイミダゾ [4, 5-b] ピリジン(47 m g)を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 0.86(3H, t, J=7Hz), 1.40-1.49(2H, m), 2.20-2.28(2H, m), 2.52(3H, s), 5.87(2H, s), 6.72-6.80(2H, m), 6.87-6.97(1H, m), 7.35-7.48(3H, m), 7.53(1H, d, J=8Hz), 7.67(1H, d, J=8Hz), 7.85(1H, s), 7.98(1H, dd, J=2.8Hz), 8.19(1H, d, J=8Hz)

 $Mass(ESI) : 507(M-H)^-$ 

### 実施例60-1

実施例 1 と同様にして、6 ーカルボキシー1 ー(2 ークロロー4 ーフェニルベンジル) -3 ーメチルー1 Hーインダゾール(0. 2 8 g)、N, N' ーカルボニルジイミダゾール(0. 3 2 g)、DBU(0. 3 1 m 1)および 1 ーペンタンスルホンアミド(0. 3 0 g)から 1 ー(2 ークロロー4 ーフェニルベンジル) -3 ーメチルー6 ー(1 ーペンタンスルホニルカルバモイル) -1 Hーインダゾール(0. 1 6 g)を淡黄色結晶として得た。

 $^{1}$ H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm) : 0.81(3H, t, J=7.3Hz), 1.22-1.30(2H, m), 1.3 2-1.39(2H, m), 1.66-1.73(2H, m), 2.53(3H, s), 3.52(2H, t, J=7.7Hz), 5.75 (2H, s), 6.84(1H, d, J=8.2Hz), 7.36-7.40(1H, m), 7.45(2H, t, J=7.6Hz), 7.54(1H, dd, J=8.0 and 1.9Hz), 7.64-7.67(3H, m), 7.78(1H, d, J=1.9Hz), 7.88(1H, d, J=8.3Hz), 8.38(1H, s), 12.09(1H, brs).

 $IR(Nujol) : 1684 cm^{-1}$ 

mp : 172-173 ℃

### 実施例60-2

実施例1と同様にして、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-3-メチル-1 H-インダゾール(0.25g)、N, N'-カルボ

ニルジィミダゾール (0.30g)、DBU (0.30m1) およびベンゼンスルホンアミド (0.29g) から6- (ベンゼンスルホニルカルバモイル) -1 - (2-クロロー4-フェニルベンジル) -3-メチルー1H-インダゾール (0.17g) を淡黄色結晶として得た。

 $^{1}$ H-NMR(DMS0-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm) : 2.51(3H, s), 5.73(2H, s), 6.80(1H, d, J=8.1 Hz), 7.36-7.40(1H, m), 7.45(2H, t, J=7.7Hz), 7.53(1H, dd, J=8.2 and 1.9H z), 7.56(1H, dd, J=8.6 and 1.2Hz), 7.60-7.68(3H, m), 7.69-7.74(1H, m), 7.78(1H, d, J=1.8Hz), 7.84(1H, d, J=8.9Hz), 7.99-8.02(2H, m), 8.34(1H, s), 12.57(1H, brs).

 $IR(Nujol) : 1702 cm^{-1}$ 

mp : 211-212 ℃

### 実施例60-3

実施例1と同様にして、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-3-メチル-1 H-インダゾール(0. 27g)、N, N' -カルボニルジイミダゾール(0. 32g)、DBU(0. 31m1)および(E)-(2-フェニルエテニル)スルホンアミド(0. 37g)から(E)-1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-3-メチル-6-((2-フェニルエテニル)スルホニルカルバモイル)-1 H-インダゾール(0. 25g)を淡黄色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6}$  ,  $\delta$  ppm) : 2.52(3H, s), 5.74(2H, s), 6.81(1H, d, J=8.2 Hz), 7.35-7.83(15H, m), 7.87(1H, d, J=9.0Hz), 8.39(1H, s), 12.35(1H, brs).

 $IR(Nuiol) : 1687 cm^{-1}$ 

mp : 241-242 °C

# 実施例60-4

実施例1と同様にして、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-3-メチル-1 H-インダゾール(0.22g)、N,N'-カルボ

ニルジイミダゾール (0. 16g)、DBU (0. 15m1) および1ーペンテンー1ースルホンアミド (0. 15g) から1ー (2ークロロー4ーフェニルベンジル) -3 - メチルー6ー (((E) -1 - ペンテンー1 - スルホニル) カルバモイル) -1 Hーインダゾール (0. 10g) を淡黄色結晶として得た。

 $^{1}$ H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm) : 0.86(3H, t. J=7.4Hz), 1.42-1.48(2H, m), 2.2 1-2.27(2H, m), 2.53(3H, s), 5.74(2H, s), 6.77-6.83(2H, m), 6.87-6.92(1H, m), 7.38(1H, t, J=7.3Hz), 7.45(2H, t. J=7.6Hz), 7.54(1H, dd, J=7.8 and 2.1Hz), 7.61-7.67(3H, m), 7.79(1H, d, J=1.8Hz), 7.87(1H, d, J=8.5Hz), 8.35(1H, s), 12.20(1H, brs).

 $IR(Nujol) : 1682 cm^{-1}$ 

mp: 201-202 °C

### 実施例60-5

実施例 1 と同様にして、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-3-メチル-1 H-インダゾール(0. 25g)、N, N' -カルボニルジイミダゾール(0. 18g)、DBU(0. 18m1)および(4-ビニルベンゼン)スルホンアミド(0. 22g)から1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-3-メチル-6-((4-ビニルベンゼン)スルホニルカルバモイル)-1 H-インダゾール(0. 10g)を淡黄色粉末として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6}$ ,  $\delta$  ppm): 2.51(3H, s), 5.46(1H, d, J=11.0Hz), 5.74(2H, s), 6.02(1H, d, J=17.7Hz), 6.75-6.84(2H, m), 7.34-7.85(11H, m), 7.97(2H, d, J=8.5Hz), 8.33(1H, s), 12.51(1H, brs).

 $IR(Nujol) : 1694 cm^{-1}$ 

## 実施例60-6

実施例1と同様にして、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-3-メチル-1 H-インダゾール(0. 25g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0. 18g)、DBU(0. 18m1)および(4-メチルベンゼン)スルホンアミド(0. 20g)から1-(2-クロロ-4-フェニ

ルベンジル) -3-メチル-6-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル) -1 H-インダゾール(0.10g)を白色結晶として得た。

 $^{1}$ H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm) : 2.36(3H, s), 2.50(3H, s), 5.72(2H, s), 6.02 (1H, d, J=17.7Hz), 6.79(1H, d, J=8.1Hz), 7.37-7.48(5H, m), 7.52(1H, d, J=8.1Hz), 7.58(1H, d, J=7.8Hz), 7.80(1H, d, J=8.4Hz), 7.86(2H, d, J=8.2Hz), 8.27(1H, s), 12.50(1H, brs).

 $IR(Nujol) : 1706 cm^{-1}$ 

mp : 188-190 ℃

#### 実施例 6 1 - 1

実施例1と同様にして、1-(4-7)ロモー2ークロロベンジル)-6-7ルボキシー3-メチルー1 H-インダゾール(0. 25g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0. 21g)、DBU(0. 20m1)および1-ペンタンスルホンアミド(0. 20g)から1-(4-7)ロモー2-クロロベンジル)ー3-メチルー6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)-1 H-インダゾール(0. 25g)を淡黄色アモルファスとして得た。

 $^{1}$ H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 0.82(3H, t, J=7.2Hz), 1.24-1.40(4H, m), 1.6 7-1.73(2H, m), 2.51(3H, s), 3.52(2H, t, J=7.7Hz), 5.67(2H, s), 6.71(1H, d, J=8.3Hz), 7.46(1H, dd, J=8.3 and 1.9Hz), 7.64(1H, d, J=8.4Hz), 7.79(1H, d, J=2.0Hz), 7.87(1H, d, J=8.4Hz), 8.34(1H, s), 12.06(1H, brs).

 $IR(Nujol) : 1694 cm^{-1}$ 

### 実施例61-2

実施例1と同様にして、1-(4-7)ロモー2ークロロベンジル)-6-カルボキシー3ーメチルー1Hーインダゾール(0.25g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール(0.21g)、DBU(0.20m1)およびベンゼンスルホンアミド(0.21g)から6-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-1-(4ープロモー2ークロロベンジル)-3-メチルー1Hーインダゾール(0.19g)を白色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6}$ ,  $\delta$  ppm): 2.50(3H, s), 5.66(2H, s), 6.67(1H, d, J=8.3 Hz), 7.46(1H, dd, J=8.3 and 1.9Hz), 7.56(1H, d, J=8.4Hz), 7.64(2H, brt, J=6.6Hz), 7.71(1H, brd, J=7.1Hz), 7.78(1H, d, J=7.1Hz), 7.80-7.84(1H, m), 8.01(2H, d, J=7.5Hz), 8.29(1H, s), 12.58(1H, brs).

 $IR(Nujol) : 1702 cm^{-1}$ 

mp : 213-215 ℃

## 実施例61-3

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6}$ ,  $\delta$  ppm) : 2.50(3H, s), 5.66(2H, s), 6.68(1H, d, J=8.4 Hz), 7.43-7.48(4H, m), 7.53(1H, d, J=15.6Hz), 7.63(1H, dd, J=8.5 and 1.3 Hz), 7.67(1H, d, J=15.5Hz), 7.77(1H, d, J=1.9Hz), 7.78(2H, d, J=2.0Hz), 7.85(1H, d, J=8.5Hz), 8.34(1H, s), 12.35(1H, brs).

 $IR(Nuiol) : 1691 cm^{-1}$ 

mp : 211.5-212.5 ℃

### 実施例62-1

実施例1と同様にして、5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル) -2-メチルベンゾ [b] フラン (0.27g)、N,N'-カルボニルジイミ ダゾール <math>(0.26g)、DBU (0.26m1) および1-ペンテン-1-スルホンアミド <math>(0.26g) から3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-((E)-1-ペンテン-1-スルホニル) カルバモイル) ベンゾ <math>(5) フラン (0.095g) を白色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6}$ ,  $\delta$  ppm) : 0.86(3H. t. J=7.4Hz), 1.39-1.48(2H. m), 2.2 3(2H. quartet, J=7.3Hz), 2.41(3H. s), 4.08(2H. s), 6.76(1H. d. J=15.1Hz), 6.83-6.90(1H. m), 7.17(1H. d. J=8.4Hz), 7.33(1H. dd. J=8.3 and 2.2Hz), 7.60(1H. d. J=8.6Hz), 7.64(1H. d. J=2.7Hz), 7.80(1H. dd. J=8.6 and 1.8Hz), 7.96(1H. d. J=1.7Hz), 12.07(1H. brs).

 $IR(Nujol) : 1659 cm^{-1}$ 

mp : 158-159 ℃

### 実施例62-2

実施例1と同様にして、5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル) -2-メチルベンゾ〔b〕フラン(0.27g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール(0.26g)、DBU(0.26m1)および(E)-(2-フェニルエテニル)スルホンアミド(0.31g)から(E)-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-((2-フェニルエテニル)スルホニルカルバモイル)ベンゾ〔b〕フラン(0.14g)を淡黄色結晶として得た。

 $^{1}$ H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm) : 2.39(3H, s), 4.07(2H, s), 7.15(1H, d, J=8.4 Hz), 7.31(1H, dd, J=8.4 and 2.1Hz), 7.40-7.57(6H, m), 7.62(1H, d, J=2.2Hz), 7.69-7.72(2H, m), 7.83(1H, dd, J=8.6 and 1.8Hz), 7.97(1H, d, J=1.7Hz).

 $IR(Nujol) : 1685 cm^{-1}$ 

mp : 184-185 ℃

### 実施例62-3

実施例1と同様にして、5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル) -2-メチルベンゾ [b] フラン (0.27g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール (0.26g)、DBU (0.26m1) および4-ビニルベンゼンスルホンアミド <math>(0.31g) から3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(4-ビニルベンゼン) スルホニルカルバモイル) ベンゾ <math>(b) フラン (0.23g) を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm) : 2.39(3H, s). 4.07(2H, s). 5.46(1H, d, J=11.1Hz). 6.01(1H, d, J=17.6Hz). 6.82(1H, dd, J=17.7 and 11.1Hz). 7.16(1H, d, J=8.4Hz). 7.32(1H, dd, J=8.3 and 2.2Hz). 7.57(1H, d, J=8.7Hz). 7.62(1H, d, J=2.1Hz). 7.70(2H, d, J=8.4Hz). 7.75(1H, dd, J=8.6 and 1.8Hz). 7.91 -7.94(3H, m). 12.40(1H, brs)

 $IR(Nujol) : 1684 cm^{-1}$ 

mp : 210-211 ℃

### 実施例 6 3 - 1

実施例1と同様にして、5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチルベンゾ[b]フラン(0.25g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール(0.23g)、DBU(0.22m1)および<math>1-ペンタンスルホンアミド(0.22g)から3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンゾ[b]フラン(0.20g)を白色結晶として得た。

 $^{1}$ H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 0.77(3H, t, J=7.3Hz), 1.19-1.35(4H, m), 1.6 1-1.67(2H, m), 2.45(3H, s), 3.45-3.55(2H, m), 4.14(2H, s), 7.25(1H, d, J=8.1Hz), 7.36(1H, t, J=7.3Hz), 7.44(2H, t, J=7.6Hz), 7.54(1H, dd, J=8.0 and 1.8Hz), 7.61(1H, d, J=8.7Hz), 7.65(2H, d, J=7.3Hz), 7.76(1H, d, J=1.8Hz), 7.83(1H, dd, J=8.7 and 1.8Hz), 8.05(1H, s), 12.01(1H, brs).

 $IR(Nujol) : 1685 cm^{-1}$ 

mp : 150-151 ℃

#### 実施例 6 3 - 2

実施例 1 と同様にして、5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチルベンゾ <math>[b] フラン (0.25g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール <math>(0.23g)、DBU (0.22m1) およびベンゼンスルホンアミド (0.23g) から5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチルベンゾ <math>[b] フラン (0.23g)

# 18g)を白色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6} \ , \ \delta \ \text{ppm}) \ : \ 2.43(3\text{H. s}), \ 4.12(2\text{H. s}), \ 7.22(1\text{H. d}, \ J=8.1 \text{Hz}), \ 7.37(1\text{H. t}, \ J=7.4\text{Hz}), \ 7.45(2\text{H. t}, \ J=7.6\text{Hz}), \ 7.53(1\text{H. d}, \ J=8.1\text{Hz}), \ 7.57-7.62(3\text{H. m}), \ 7.63-7.69(3\text{H. m}), \ 7.74-7.77(2\text{H. m}), \ 7.95-8.00(3\text{H. m}), \ 1.2.45(1\text{H. brs}).$ 

 $IR(Nujol) : 1703 cm^{-1}$ 

mp : 185-186 ℃

### 実施例63-3

実施例1と同様にして、5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチルベンゾ〔b〕フラン(0.25g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール(0.23g)、DBU(0.22m1)および(E)-(2-フェニルエテニル)スルホンアミド(0.27g)から(E)-3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチル-5-((2-フェニルエテニル)スルホニルカルバモイル)ベンゾ〔b〕フラン(0.28g)を白色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6}$  ,  $\delta$  ppm) : 2.43(3H, s), 4.12(2H, s), 7.20(1H, d, J=7.8 Hz), 7.34-7.58(10H, m), 7.64(2H, d, J=7.4Hz), 7.69(2H, brs), 7.75(1H, s) . 8.04(1H, s).

 $IR(Nujol) : 1698 cm^{-1}$ 

mp : 218-219 ℃

## 実施例63-4

実施例 1 と同様にして、 $5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル) -2-メチルベンゾ <math>\{b\}$  フラン  $\{0.25g\}$ 、N,  $N'-カルボニルジィミダゾール <math>\{0.23g\}$ 、 $DBU \{0.22m1\}$  および $4-ビニルベンゼンスルホンアミド <math>\{0.27g\}$  から $3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル) -2-メチル-5-(4-ビニルベンゼンスルホニルカルバモイル) ベンゾ <math>\{b\}$  フラン  $\{0.28g\}$  を白色粉末として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6} \ , \ \delta \ \text{ppm}) \ : \ 2.43(3\text{H. s}), \ 4.12(2\text{H. s}), \ 5.44(1\text{H. d}, \ J=11.0\text{Hz}), \ 5.99(1\text{H. d}, \ J=17.7\text{Hz}), \ 6.78(1\text{H. dd}, \ J=17.7 \ \text{and} \ 11.0\text{Hz}), \ 7.22(1\text{H. d}, \ J=8.2\text{Hz}), \ 7.37(1\text{H. t}, \ J=7.2\text{Hz}), \ 7.44(2\text{H. t}, \ J=7.7\text{Hz}), \ 7.54(1\text{H. dd}, \ J=8.1 \ \text{and} \ 1.8\text{Hz}), \ 7.59(1\text{H. d}, \ J=8.7\text{Hz}), \ 7.64-7.69(4\text{H. m}), \ 7.74-7.77(2\text{H. m}), \ 7.93(2\text{H. d}, \ J=8.4\text{Hz}), \ 8.00(1\text{H. d}, \ J=1.7\text{Hz}), \ 12.46(1\text{H. brs}).$ 

 $IR(Nujol) : 1706 cm^{-1}$ 

mp : 176-178 ℃

## 実施例63-5

実施例1と同様にして、5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチルベンゾ(b)フラン(0.22g)、N,N'-カルボニルジィミダゾール(0.16g)、DBU(0.15m1)および<math>1-ペンテン-1-スルホンアミド(0.27g)から3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチル-5-(((E)-1-ペンテン-1-スルホニル)カルバモイル)ベンゾ(b)フラン(0.28g)を白色粉末として得た。

 $^{1}$ H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 0.84(3H, t, J=7.4Hz), 1.37-1.45(2H, m), 2.1 8-2.24(2H, m), 2.45(3H, s), 4.14(2H, s), 6.75(1H, d, J=15.2Hz), 6.82-6.8 9(1H, m), 7.23(1H, d, J=8.0Hz), 7.37(1H, t, J=7.4Hz), 7.44(2H, t, J=7.6Hz), 7.77(1H, d, J=1.9Hz), 7.81(1H, d, J=8.6Hz), 8.04(1H, s), 12.07(1H, b rs).

 $IR(Nujol) : 1688 cm^{-1}$ 

mp: 166-167°C

### 実施例64-1

実施例 1 と同様にして、3-(4-7)ロモー2-2ロロベンジル)-5-カルボキシー2-メチルベンゾ  $\{b\}$  フラン  $\{0.21g\}$ 、N, N'-カルボニルジイミダゾール  $\{0.19g\}$ 、DBU  $\{0.18m1\}$  および1-ペンタンスルホンアミド  $\{0.18g\}$  から3-(4-7)ロモー2-20ロロベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンゾ  $\{b\}$  フラン  $\{0.18g\}$ 

# 0. 0 7 g) を白色結晶として得た。

 $^{1}$ H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm) : 0.81(3H, t. J=7.3Hz), 1.23-1.29(2H, m), 1.3 1-1.38(2H, m), 1.63-1.70(2H, m), 2.42(3H, s), 3.49(2H, t. J=7.8Hz), 4.07 (2H, s), 7.12(1H, d, J=8.4Hz), 7.45(1H, dd, J=8.3 and 2.1Hz), 7.61(1H, d, J=8.6Hz), 7.75(1H, d, J=2.1Hz), 7.82(1H, dd, J=8.6 and 1.9Hz), 7.99(1H, d, J=1.7Hz), 11.95(1H, brs).

 $IR(Nujol) : 1688 cm^{-1}$ 

mp : 133-134.5 ℃

### 実施例64-2

実施例 1 と同様にして、3-(4-7)ロモー2-9ロロベンジル)-5-カルボキシー2-メチルベンゾ  $\{b\}$  フラン  $\{0, 21g\}$ 、N, N'-カルボニルジイミダゾール  $\{0, 19g\}$ 、DBU  $\{0, 18m1\}$  およびベンゼンスルホンアミド  $\{0, 18g\}$  から5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-(4-プロモー2-クロロベンジル)-2-メチルベンゾ  $\{b\}$  フラン  $\{0, 21g\}$  を白色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6}$ ,  $\delta$  ppm): 2.39(3H. s), 4.05(2H. s), 7.09(1H. d, J=8.3 Hz), 7.45(1H. dd, J=8.3 and 2.0Hz), 7.58(1H. d, J=8.7Hz), 7.62(2H. t, J=7.7Hz), 7.68-7.72(1H. m), 7.74(1H. d. J=2.1Hz), 7.75(1H. dd, J=8.7 and 1.8Hz), 7.93(1H. d, J=1.7Hz), 7.96-7.99(2H. m), 12.45(1H. brs).

 $IR(Nuiol) : 1703 cm^{-1}$ .

mp : 176-177 ℃

## 実施例64-3

実施例1と同様にして、3-(4-7)ロモー2-9ロロベンジル)-5-カルボキシー2-メチルベンゾ〔b〕フラン(0. 21g)、N, N' ーカルボニルジイミダゾール(0. 19g)、DBU(0. 18m1)および(E)-(2-7)フェニルエテニル)スルホンアミド(0. 21g)から(E)-3-(4-7)ロモー2-9ロロベンジル)-2-メチル-5-((2-7)ェニルエテニル)スル

ホニルカルバモイル) ベンゾ (b) フラン (0. 13g) を白色結晶として得た。 'H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 2.40(3H, s), 4.05(2H, s), 7.09(1H, d, J=8.3 Hz), 7.42-7.47(5H, m), 7.49(1H, d, J=15.4Hz), 7.59(1H, d, J=8.7Hz), 7.64 (1H, d, J=15.5Hz), 7.73(1H, d, J=2.1Hz), 7.74-7.77(1H, m), 7.82(1H, dd, J=8.7 and 1.9Hz), 7.99(1H, d, J=1.8Hz), 12.20(1H, brs).

 $IR(Nujol) : 1687 cm^{-1}$ 

mp : 214-215 ℃

### 実施例65-1

実施例 1 と同様にして、3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-3 Hーイミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(100 mg)と(4-メチルベンゼン)スルホンアミド(76 mg)から3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-<math>5-〔(4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル〕-3 H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジンを無色結晶(84 mg)として得た。  $^1$ H-NMR(CDC1 $_3$ ): 2.42(3H. s)、2.62(3H. s)、2.55(2H. s)、2.55(2H. s)、2.62(3H. d. J=1Hz)、1.55(2H. d. J=1Hz)、1.55(2Hz) 1.55(2Hz) 1.5

Mass(ESI) : m/z 487 (M-1)

mp : 127-128 ℃

### 実施例65-2

実施例 1 と同様にして、3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-3 Hーイミダゾ  $\{4, 5-b\}$  ピリジン-5-カルボン酸(100 mg)と(4-ビニルベンゼン)スルホンアミド(82 mg)から3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-<math>5-[(4-ビニルベンゼン)スルホニルカルバモイル)-3 H-イミダゾ  $\{4, 5-b\}$  ピリジンを無色結晶(96 mg)として得た。  $^1$ H-NMR(CDC1。): 2.60(3H, s), 5.42(1H, d, J=10Hz), 5.54(2H, s), 5.89(1H, d, J=16Hz), 6.65-6.80(2H, m), 7.21(1H, dd, J=8 and 1Hz), 7.50-7.59(3H, m), 8.04-8.14(4H, m).

Mass(ESI) : m/z 499 (M-1)

mp : 194-195 ℃

実施例65-3

実施例1と同様にして、3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-3 H-イミダゾ (4,5-b) ピリジン-5-カルボン酸 (100mg) と (E) - (2-フェニルエテン) スルホンアミド (82mg) から (E) - 3-(2,4-ジクロロベンジル) - 2-メチル-5- [(2-フェニルエテニル) スルホニルカルバモイル] - <math>3H-イミダゾ (4,5-b) ピリジン (96mg) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.61(3H, s), 5.56(2H, s), 6.62(1H, d, J=8Hz), 7.10-7. 21(2H, m), 7.37-7.46(2H, m), 7.50-7.58(2H, m), 7.82(1H, d, J=15Hz), 8.11 (1H, d, J=8Hz), 8.19(1H, d, J=8Hz), 10.0(1H, s).

Mass(ESI) : m/z 499 (M-1)

mp: 192-194°C

実施例 6 5 - 4

実施例 1 と同様にして、3-(2,4-i)クロロベンジル)-2-iメチル-3 H-イミダゾ [4,5-b] ピリジン-5-カルボン酸(1.65 mg)と5-クロロチオフェン-2-スルホンアミド(1.40 mg)から5-((5-クロロチオフェン-2-イル)スルホニルカルバモイル)-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-3 H-イミダゾ [4,5-b] ピリジン(1.50 mg)を白色粉末として得た。

 $^{1}$ H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.61(3H, s), 5.55(2H, s), 6.68(1H, d, J=8Hz), 6.95(1H, d, J=4Hz), 7.20(1H, dd, J=8 and 2Hz), 7.52(1H, d, J=2Hz), 7.76(1H, d, J=4Hz), 8.11(1H, d, J=8Hz), 8.15(1H, d, J=8Hz), 10.05(1H, brs).

 $Mass(ESI) : m/e 513 (M-H)^{-}$ 

mp : 206-207 ℃

実施例65-5

実施例1と同様にして、3-(2,4-i)クロロベンジル)-2-iチルー3 H-4ミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(166mg)と5-ブロモチオフェン-2-スルホンアミド(176mg)から5-((5-ブロモチオフェン-2-4ル)スルホニルカルバモイル)-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-3H-4ミダゾ〔4,5-b〕ピリジン(152mg)を白色粉末として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDC1}_{3})$ : 2.64(3H, s), 5.56(2H, s), 6.68(1H, d, J=8Hz), 7.10(1H, d, J=4Hz), 7.22(1H, d, J=8Hz), 7.53(1H, s), 7.74(1H, d, J=4Hz), 8.11(1H, d, J=8Hz), 8.16(1H, d, J=8Hz), 10.05(1H, brs).

Mass(ESI) : m/e 557, 559  $(M-H)^-$ 

mp: 168-169°C

## 実施例66-1

実施例1と同様にして、3-(4-7)ロモー2ークロロベンジル) -2-メチルー3 Hーイミダゾ  $\{4,5-b\}$  ピリジンー5-カルボン酸(100 mg)と (E)-(2-7)ェニルエテン)スルホンアミド(72 mg)から(E)-3-(4-7)ロモー2-クロロベンジル)-2-メチルー5-  $\{(2-7)$ ェニルエテニル)スルホニルカルバモイル)-3 Hーイミダゾ  $\{4,5-b\}$  ピリジン(7 7 mg)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.61(3H, s), 5.56(2H, s), 6.62(1H, d, J=8Hz), 7.15(1H, d, J=15Hz), 7.33(1H, dd, J=8 and 1Hz), 7.38-7.46(3H, m), 7.50-7.58(2H, m), 7.68(1H, brs), 7.81(1H, d, J=15Hz), 8.11(1H, d, J=8Hz), 8.19(1H, d, J=8Hz), 10.0(1H, brs).

Mass(ESI) : m/z 545 (M-1)

mp : 204-205 ℃

#### 実施例 6 6 - 2

実施例1と同様にして、3-(4-)ロモー2ークロロベンジル)-2-メチルー3 Hーイミダゾ  $\{4,5-b\}$  ピリジンー5-カルボン酸 (100 mg) と

(4-ビニルベンゼン) スルホンアミド(72mg)から3-(4-ブロモ-2-1) クロロベンジル)-2-メチル-5-(4-ビニルベンゼン) スルホニルカルバモイル] -3H-イミダゾ(4,5-b) ピリジン(96mg)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.61(3H, s), 5.44(1H, d, J=10Hz), 5.52(2H, s), 5.89(1 H, d, J=16Hz), 6.61(1H, d, J=8Hz), 6.75(1H, dd, J=16 and 10Hz), 7.38(1H, d, J=8Hz), 7.54(2H, d, J=8Hz), 7.69(1H, brs), 8.03-8.15(4H, m).

Mass(ESI) : m/z 545 (M-1)

mp : 208-210 ℃

# 実施例67-1

実施例 1 と同様にして、3-(2-2) ロロー 4-7 エニルベンジル) -2-1 チルー 3 Hーイミダゾ〔4, 5-b〕 ピリジンー5- カルボン酸(100 mg) と(4- ビニルベンゼン)スルホンアミド(73 mg)から3-(2-2 ロロー 4-7 ェニルベンジル) -2-1 メチルー5-1 (4-1 ビニルベンゼン)スルホニルカルバモイル〕 -3 Hーイミダゾ〔4, 5-b〕 ピリジン(70 mg)を無色結晶として得た。

 $^{1}$ H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.67(3H, s), 5.42(1H, d, J=10Hz), 5.61(2H, s), 5.85(1 H, d, J=16Hz), 6.70(1H, dd, J=16 and 10Hz), 6.89(1H, d, J=8Hz), 7.38-7.5 2(6H, m), 7.59(2H, d, J=8Hz), 7.73(1H, brs), 8.01-8.12(4H, m).

Mass(ESI) : m/z 541 (M-1)

mp : 178-179 ℃

### 実施例67-2

実施例1と同様にして、3-(2-2)-4-2-エールベンジル)-2-3-デルー3 Hーイミダゾ  $\{4,5-b\}$  ピリジン-5-カルボン酸(100 mg)と (E)-(2-2)-ルエテン)スルホンアミド(73 mg)から(E)-3- (2-2)-

(78mg)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.66(3H, s), 5.61(2H, s), 6.80(1H, d, J=8Hz), 7.12(1H, d, J=15Hz), 7.34-7.60(11H, m), 7.71(1H, d, J=2Hz), 7.79(1H, d, J=15Hz), 8.11(1H, d, J=8Hz), 8.19(1H, d, J=8Hz), 10.6(1H, brs).

Mass(ESI) : m/z 541 (M-1)

mp : 216-218 ℃

### 実施例67-3

実施例1と同様にして、3-(2-2)000-4-フェニルベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(100mg)と5-200チオフェン-2-スルホンアミド(79mg)から3-(2-2)00-4-フェニルベンジル)-5-〔(5-200チオフェン-2-イル)スルホニルカルバモイル〕-2-メチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン(78mg)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.69(3H, s), 5.60(2H, s), 6.84-6.91(2H, m), 7.34-7.50 (4H, m), 7.52-7.60(2H, m), 7.67-7.74(2H, m), 8.09(1H, d, J=8Hz), 8.13(1H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/z 555 (M-1)

mp : 210-212 °C

#### 実施例 6 7 - 4

実施例1と同様にして、3-(2-2)-4-2-エルベンジル)-2-4 チル-3 H-4-マグ (4, 5-b) ピリジン-5-カルボン酸(200 mg)と(4-4-メチルベンゼン)スルホンアミド(136 mg)から3-(2-2)-ロロー4-2-エルベンジル)-2-4-ルカルバモイル)-3 H-4-マグ (4, 5-b) ピリジン(221 mg)を無色結晶として得た。

 $^{1}$ H-NMR(CDC1<sub>3</sub>): 2.39(3H, s), 2.67(3H, s), 5.62(2H, s), 6.87(1H, d, J=8Hz), 7.27(2H, d, J=8Hz), 7.36-7.50(4H, m), 7.58(2H, d, J=8Hz), 7.72(1H,

d. J=2Hz). 7.99(2H. d. J=8Hz). 8.05(1H. d. J=8Hz). 8.10(1H. d. J=8Hz). Mass(ESI) : m/z 529 (M-1)

mp : 171-173 ℃

### 実施例 6 7 - 5

実施例1と同様にして、3-(2-2)-4-2-エルベンジル)-2-3-エルー3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-3-カルボン酸(200mg)と5-7-ロモチオフェン-2-スルホンアミド(192mg)から5-〔(5-7)-エーチオフェン-2-イル)スルホニルカルバモイル〕-3-(2-2)-ロー4-フェニルベンジル)-2-3-メチル-3-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン(198mg)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.68(3H, s), 5.61(2H, s), 6.87(1H, d, J=8Hz), 7.03(1H, d, J=5Hz), 7.36-7.50(4H, m), 7.57(2H, d, J=8Hz), 7.65(1H, d, J=5Hz), 7.72(1H, s), 8.09(1H, d, J=8Hz), 8.15(1H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/z 601 (M-1)

mp: 205-207 °C

#### 実施例67-6

実施例1と同様にして、3-(2-2)-4-2 エルベンジル)-2-3 チルー3 Hーイミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(200 mg)と(4-エチルベンゼン)スルホンアミド(147 mg)から3-(2-2) ロー-4-フェニルベンジル)-5-〔(4-エチルベンゼン)スルホニルカルバモイル〕-2-メチル-3 H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン(213 mg)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.22(3H, t, J=8Hz), 2.63-2.75(5H, m), 5.62(2H, s), 6.88(1H, d, J=8Hz), 7.29(2H, d, J=8Hz), 7.36-7.50(4H, m), 7.60(2H, d, J=8Hz), 7.73(1H, d, J=2Hz), 8.01(2H, d, J=8Hz), 8.07(1H, d, J=8Hz), 8.11(1H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/z 529 (M-1)

mp : 205-206 °C

#### 実施例 6 8

実施例1と同様にして、3-(2-2-1)-4-(5+3)-2-2-4ル)ベンジル]-2-3+1-3+1-4ミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-3+1-3+1-4で酸 (58mg)とベンゼンスルホンアミド (36mg) から5-(4) がい (58mg) から(4) がい (58mg) から(4) がい (58mg) がら (4) がい (58mg) を無色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$ : 2.66(3H, s), 5.59(2H, s), 6.85(1H, d, J=8Hz), 7.10(1H, t, J=4Hz), 7.32-7.39(2H, m), 7.44-7.52(3H, m), 7.59(2H, d, J=8Hz), 7.72(1H, brs), 8.05-8.14(4H, m).

Mass(ESI) : m/z 521 (M-1)

mp : 225-226 °C

### 実施例69

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>): 2.66(3H, s), 5.59(2H, s), 6.82(1H, d. J=8Hz), 6.91(1H, d. J=4Hz), 7.12(1H, d. J=4Hz), 7.38(1H, d. J=8Hz), 7.46-7.54(2H, m), 7.59-7.65(2H, m), 8.04-8.19(4H, m).

Mass(ESI) : m/z 555 (M-1)

mp : 215-217 ℃

# 実施例70-1

実施例1と同様にして、3-(2-クロロ-4-エチルベンジル)-2-メチ

ルー3Hーイミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(42mg)と1ーペンタンスルホンアミド(29mg)から3-(2-クロロ-4-エチルベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン(42mg)を淡黄色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$ : 0.89(3H, t, J=8Hz), 1.22(3H, d, J=8Hz), 1.28-1.50(4H, m), 1.81-1.95(2H, m), 2.58-2.68(5H, m), 3.51-3.59(2H, m), 5.55(2H, s), 6.65(1H, d, J=8Hz), 7.02(1H, brd, J=8Hz), 7.31(1H, brs), 8.12(1H, d, J=8Hz), 8.20(1H, d, J=8Hz), 9.81(1H, brs).

Mass(ESI) : m/z 461 (M-1)

mp : 138-139 ℃

### 実施例70-2

実施例 1 と同様にして、3-(2-2) ロロー 4-x チルベンジル) -2-x チルー 3 Hーイミダゾ〔4, 5-b〕 ピリジンー 5- カルボン酸(4 2 m g)とベンゼンスルホンアミド(3 0 m g)から 5- (ベンゼンスルホニルカルバモイル) -3-(2-2) ロロー 4-x チルベンジル) -2-x チルー 3 Hーイミダゾ〔4、5-b〕 ピリジン(3 0 m g)を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.24(3H, t, J=8Hz), 2.59-2.70(5H, m), 5.56(2H, s), 6.68(1H, d, J=8Hz), 7.04(1H, brd, J=8Hz), 7.33(1H, brs), 7.51-7.68(3H, m), 8.05(1H, d, J=8Hz), 8.10(1H, d, J=8Hz), 8.19(2H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/z 467 (M-1)

mp: 167-168 °C

### 実施例70-3

実施例 1 と同様にして、3-(2-2) ロロー 4-x チルベンジル) -2-x チルー 3 Hーイミダゾ [4, 5-b] ピリジンー 5-x カルボン酸 (42 mg) と (4-x チルベンゼン)スルホンアミド (33 mg) から 3-(2-2) ロロー 4-x エチルベンジル) -2-x チルー 5-(4-x) チルベンゼン)スルホニルカルバモイル [-3] Hーイミダゾ [4, 5-b] ピリジン (33 mg) を淡黄色結晶

## として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.24(3H. t. J=8Hz), 2.41(3H. s), 2.60-2.70(5H. m), 5. 56(2H. s), 6.65(1H. d. J=8Hz), 7.04(1H. brd. J=8Hz), 7.30-7.37(3H. m), 8.01-8.10(4H. m).

Mass(ESI) : m/z 481 (M-1)

mp: 190-191 °C

#### 実施例70-4

実施例 1 と同様にして、3-(2-2) に 1 に

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.23(3H, t, J=8Hz), 2.57-2.68(5H, m), 5.55(2H, s), 6. 61(1H, d, J=8Hz), 7.02(1H, brd, J=8Hz), 7.15(1H, d, J=15Hz), 7.31(1H, br s), 7.36-7.46(3H, m), 7.55(2H, d, J=8Hz), 7.81(1H, d, J=15Hz), 8.09(1H, d, J=8Hz), 8.18(1H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/z 493 (M-1)

mp : 184-185 ℃

#### 実施例71

 $^{1}$ H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.62(3H, s), 5.37(1H, d, J=10Hz), 5.57(2H, s), 5.80(1 H, d, J=16Hz), 6.68(1H, dd, J=16 and 10Hz), 6.86(1H, d, J=8Hz), 7.23-7.3

 $0(1H, \text{ overlapped with } H_2 0)$ , 7.49-7.69(4H, m), 8.05(1H, d, J=8Hz), 8.10(1H, d, J=8Hz), 8.17(2H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/z 465 (M-1)

mp : 174-175 ℃

# 実施例72

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$ : 2.35(3H, s), 2.61(3H, s), 5.54(2H, s), 6.66(1H, d. J= 8Hz), 7.02(1H, d), 7.31(1H, s), 7.48-7.69(3H, m), 8.00-8.10(2H, m), 8.12 -8.21(2H, m), 10.05(1H, brs).

 $Mass(ESI) : m/e 453 (M-H)^{-}$ 

mp : 213-215 ℃

## 実施例73

実施例1と同様にして、3-(2-2)-4-(n-2)のパンジル)ベンジル)-2-3 チルー3 Hーイミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5- カルボン酸(1 1 0 m g)とベンゼンスルホンアミド(7 0 m g)から5- (ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-(2-2) ロロー4-(n-2) ベンジル)-2-3 チルー3 Hーイミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン(8 1 m g)を白色粉末として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$ : 0.88(3H, t, J=7Hz), 1.24-1.38(4H, m), 1.50-1.68(2H, m) 2.52-2.64(2H, m), 2.62(3H, s), 5.56(2H, s), 6.64(1H, d, J=8Hz), 7.02(1 H, d, J=8Hz), 7.31(1H, s), 7.48-7.68(3H, m), 8.01-8.12(2H, m), 8.14-8.22 (2H, m), 10.05(1H, brs).

 $Mass(ESI) : m/e 509 (M-H)^{-}$ 

mp : 174-175 ℃

## 実施例74

実施例 1 と同様にして、3-(2-2)ロロー4-4ソブチルベンジル)-2-4メチルー3 Hーイミダゾ [4,5-b] ピリジンー5-カルボン酸(1 0 2 mg) とベンゼンスルホンアミド(7 0 mg)から5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-(2-2)ロロー4-4ソブチルベンジル)-2-メチルー3 Hーイミダゾ [4,5-b] ピリジン(9 9 mg)を白色粉末として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$ : 0.90(6H, d, J=7Hz), 1.76-1.95(1H, m), 2.46(2H, d, J=7Hz), 2.61(3H, s), 5.56(2H, s), 6.63(1H, d, J=8Hz), 6.98(1H, d, J=8Hz), 7.29(1H, s), 7.49-7.68(3H, m), 8.01-8.12(2H, m), 8.14-8.22(2H, m), 10.05(1H, brs).

 $Mass(ESI) : m/e 495 (M-H)^{-}$ 

mp : 183-184 ℃

# 実施例75

実施例1と同様にして、3-(2-2)000-4-(シクロヘキシルメチル)ベンジル) -2-メチル-3 H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(141 m g)とベンゼンスルホンアミド(88 m g)から5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-(2-2)000-4-(シクロヘキシルメチル)ベンジル)-2-メチル-3 H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン(120 m g)を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 0.82-1.76(11H, m), 2.46(2H, d. J=7Hz), 2.61(3H, s), 5.56(2H, s), 6.61(1H, d. J=8Hz), 6.97(1H, d. J=8Hz), 7.28(1H, s), 7.49-7.69(3H, m), 8.01-8.12(2H, m), 8.14-8.21(2H, m), 10.05(1H, brs).

 $Mass(ESI) : m/e 535 (M-H)^{-}$ 

mp: 170-171 °C

#### 実施例76

実施例1と同様にして、(E) -3-(2-)ロロー4-(2-フェニルエテ

ニル)ベンジル) -2-メチル-3 H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(140 mg)とベンゼンスルホンアミド(85 mg)から(E) -5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-(2-クロロー4-(2-フェニルエテニル)ベンジル)-2-メチル-3 H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン(128 mg)を白色粉末として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$ : 2.66(3H, s), 5.58(2H, s), 6.83(1H, d, J=8Hz), 7.03(1H, d, J=16Hz), 7.16(1H, d, J=16Hz), 7.27-7.66(10H, m), 8.01-8.11(2H, m). 8.11-8.30(2H, m), 10.05(1H, brs).

 $Mass(ESI) : m/e 541 (M-H)^-$ 

mp : 262-263 °C

## 実施例77

実施例 1 と同様にして、 $3-(4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(<math>9.8\,m$ g)とベンゼンスルホンアミド( $5.7\,m$ g)から $5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-(4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル)-2-メチルー3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン(<math>8\,m$ g)を白色粉末として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$ : 2.63(3H, s), 5.08(2H, s), 5.52(2H, s), 6.79(1H, d, J=8Hz), 6.88(1H, dd, J=8 and 2Hz), 7.12(1H, d, J=2Hz), 7.30-7.45(5H, m), 7.48-7.66(3H, m), 8.00-8.10(2H, m), 8.12-8.22(2H, m), 10.05(1H, brs).

Mass(ESI) : m/e 545  $(M-H)^-$ 

mp : 190-191 ℃

#### 実施例78

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.63(3H, s), 3.81(3H, s), 5.51(2H, s), 6.80(2H, s), 7.02(1H, s), 7.49-7.68(3H, m), 7.99-8.10(2H, m), 8.12-8.22(2H, m), 10.50(1H, brs).

Mass(ESI) : m/e 469 (M-H)-

mp : 151-152 ℃

## 実施例79

実施例 1 と同様にして、3-(2-2-1) ロロー 4-4 ソプロポキシベンジル) ー 2- メチルー 3 H - イミダゾ  $\{4$  、5- b  $\}$  ピリジンー 5- カルボン酸(6 1 mg)とベンゼンスルホンアミド(4 5 mg)から 5- (ベンゼンスルホニルカルバモイル) -3- (2- クロロー 4- イソプロポキシベンジル) -2- メチルー 3 H - イミダゾ  $\{4$  、5- b  $\}$  ピリジン(5 3 mg)を白色粉末として得た。  $^{1}$ H-NMR(CDC1 $_{3}$ ): 1.33(6H. d. J=7Hz)、2.63(3H. s)、4.53(1H. sept. J=7Hz)、5.50(2H. s)、6.75(2H. s)、7.00(1H. s)、7.48-7.70(3H. m)、8.03(1H. d. J=8Hz)、8.07(1H. d. J=8Hz)、8.16(2H. d. J=8Hz)、10.20(1H. brs)・

 $Mass(ESI) : m/e 497 (M-H)^-$ 

mp: 177-179 °C

#### 実施例80

実施例 1 と同様にして、3-(4-(n-)7+2)-2-0 ロロベンジル) -2-メチル-3 H-イミダゾ (4, 5-b) ピリジン-5-カルボン酸(75 mg)とベンゼンスルホンアミド(51 mg)から5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-(4-(n-)7+2)-2-0 ロロベンジル)-2-メチル-3 H-イミダゾ (4, 5-b) ピリジン(88 mg)を白色粉末として得た。 $^1$ H-NMR(CDC1 $_3$ ): 0.98(3H, t, J=7Hz)、1.39-1.57(2H, m)、1.69-1.82(2H, m)、2.63(3H, s)、3.97(2H, t, J=7Hz)、5.51(2H, s)、6.78(2H, s)、7.02(1H, s)、7.49-7.68(3H, m)、7.99-8.10(2H, m)、8.13-8.20(2H, m)、10.05(1H, brs)、Mass(ESI): m/e 511 (M-H) $^-$ 

mp: 181-182 °C

## 実施例81

実施例1と同様にして、3-(2-2)-4-((2)-4)-4-((2)-4)-4-((2)-4)-4-((2)-4)-4-((2)-4)-4-((2)-4)-4-((2)-4)-5-(2)-4-((2)-4)-4-(2)-4-(

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 0.95-1.90(11H, m), 2.62(3H, s), 3.74(2H, d, J=7Hz), 5 .51(2H, s), 6.78(2H, s), 7.01(1H, s), 7.48-7.68(3H, m), 7.99-8.09(2H, m) , 8.12-8.21(2H, m), 10.05(1H, brs).

 $Mass(ESI) : m/e 551 (M-H)^{-}$ 

mp : 122-125 ℃

#### 実施例82

実施例 1 と同様にして、3-(2-2)-4-(2-(N-x+N-N-(2-2)-2)-1) エチル) オキシ) ベンジル) -2-x+N-3 Hーイミダゾ  $\{4,5-b\}$  ピリジン-5-nルボン酸(103 mg) とベンゼンスルホンアミド(56 mg) から5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル) -3-(2-2)-4-((2-(N-x+N-N-(2-2)-2)-1)-1) エチル) オキシ) ベンジル) -2-x+N-3 Hーイミダゾ  $\{4,5-b\}$  ピリジン(54 mg)を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.62(3H, s), 3.12(3H, s), 3.98(2H, t, J=5Hz), 4.19(2H, t, J=5Hz), 5.51(2H, s), 6.51(1H, d, J=8Hz), 6.57(1H, dd, J=8 and 5Hz), 6.78(2H, s), 7.10(1H, s), 7.38-7.67(4H, m), 7.99-8.10(2H, m), 8.12-8.21 (3H, m), 10.05(1H, brs).

 $Mass(ESI) : m/e 591 (M+H)^{+}$ 

mp : 104-105 ℃

実施例83

実施例 1 と同様にして、3-(2-2-1) に 1

 $Mass(ESI) : m/e 485 (M-H)^{-}$ 

mp : 165-166 ℃

#### 実施例84

実施例 1 と同様にして、3-(2-2-1)-4-(3+1) ベンジル)-2-3+1-3+1-4 (3+1-4) で 3+1-4 (3+

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.63(3H, s), 2.78(3H, s), 5.63(2H, s), 6.82(1H, d, J=8Hz), 7.43(1H, d, J=8Hz), 7.50-7.71(3H, m), 7.88(1H, s), 8.05-8.15(2H, m), 8.15-8.22(2H, m), 10.05(1H, brs).

 $Mass(ESI) : m/e 501 (M-H)^-$ 

mp : 230-231 °C

## 実施例85

実施例 1 と同様にして、3-(2-2)ロロー4-(xy)スルホニル)ベンジル)-2-xチル-3 H-4ミダゾ [4,5-b] ピリジン-5-カルボン酸(100 mg)とベンゼンスルホンアミド(62 mg)から5-(ベンゼンスルホニル)ベンジル)

-2-メチル-3 H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン(1 1 8 m g)を白色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6})$  : 2.48(3H, s), 3.29(3H, s), 5.93(2H, s), 6.93(1H, d, J=8Hz), 7.63(2H, t, J=8Hz), 7.70-7.80(2H, m), 7.90(1H, d, J=8Hz), 8.03(2H, d, J=8Hz), 8.13-8.18(2H, m).

 $Mass(ESI) : m/z 517 (M-H)^{-}$ 

# 実施例86

実施例 1 と同様にして、3-(4-(ベンジルアミノ)-2-クロロベンジル) -2-メチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸〔70 m g〕とベンゼンスルホンアミド(<math>41 m g)から5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-(4-(ベンジルアミノ)-2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン〔55 m g〕を淡黄色結晶として得た。

 $^{1}$ H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 2.45(3H, s), 4.23(2H, d, J=6Hz), 5.62(2H, s), 6.49(1H, dd, J=2 and 8Hz), 6.61-6.68(3H, m), 7.20-7.32(5H, m), 7.65(2H, t, J=8Hz), 7.72(1H, t, J=7Hz), 7.87(1H, dd, J=1 and 8Hz), 8.03(2H, d, J=8Hz), 8.07(1H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/z 544 (M-H)

## 実施例87

実施例 1 と同様にして、3-(4-(n-)) チルアミノ)-2-クロロベンジル)-2-メチル-3 H-イミダゾ〔4, 5-b〕 ピリジン-5-カルボン酸(45 m g)とベンゼンスルホンアミド(29 m g)から5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-(4-(n-)) チルアミノ)-2-クロロベンジル)-2-メチル-3 H-イミダゾ〔4, 5-b〕 ピリジン(50 m g)を淡黄色結晶として得た。

 $^{1}$ H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 0.89(3H, t, J=8Hz). 1.30-1.421(2H, m). 1.43-1.55(2H, m), 2.47(3H, s), 2.93(2H, q, J=7Hz), 5.63(2H, s), 5.97(1H, t, J=7Hz),

6.45(1H, d, J=8Hz), 6.63(1H, d, J=7Hz), 6.67(1H, d, J=8Hz), 7.65(2H, t, J=7Hz), 7.73(1H, t, J=7Hz), 7.87(1H, dd, J=1 and 8Hz), 8.02(2H, d, J=8Hz), 8.08(1H, d, J=8Hz).

 $Mass(ESI) : m/z 510 (M-H)^-$ 

## 実施例88

実施例 1 と同様にして、3-(2-2)ロロー4-(N, N-2)メチルアミノ)ベンジル)-2-メチルー3 H-イミダゾ $\{4, 5-b\}$  ピリジン-5-カルボン酸(55 m g)とベンゼンスルホンアミド(38 m g)から5-(ベンゼンスルホールカルバモイル)<math>-3-(2-2)ロロー4-(N, N-2)メチルアミノ)ベンジル)-2-メチル-3 H-イミダゾ $\{4, 5-b\}$  ピリジン(60 m g)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 2.48(3H, s), 2.89(6H, s), 5.68(2H, s), 6.60(1H, dd, J=2 and 8Hz), 6.74(1H, d, J=8Hz), 6.77(1H, d, J=2Hz), 7.64(2H, t, J=8Hz), 7.73(1H, t, J=8Hz), 7.86(1H, d, J=8Hz), 8.03(2H, d, J=8Hz), 8.08(1H, d, J=8Hz).

 $Mass(ESI) : m/z 482 (M-H)^{-}$ 

#### 実施例89

実施例1と同様にして、3-(4-(アセチルアミノ)-2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸〔98mg〕とベンゼンスルホンアミド〔64mg〕から<math>3-(4-(アセトアミド)-2-クロロベンジル)-5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン〔92mg〕を白色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d_6})$  : 2.02(3H, s), 2.44(3H, s), 5.73(2H, s), 6.73(1H, d, J=8Hz), 7.27(1H, d, J=8Hz), 7.60(2H, t, J=7Hz), 7.70(1H, t, J=7Hz), 7.86 (1H, d, J=8Hz), 7.97-8.00(3H, m), 8.10(1H, d, J=8Hz).

 $Mass(ESI) : m/z 496 (M-H)^{-}$ 

## 実施例90

実施例 1 と同様にして、3-(2-2) ロロー 4-(3) メタンスルホニルアミノ)ベンジル)-2-3 チルー 3 Hーイミダゾ  $\{4,5-b\}$  ピリジン-5- カルボン酸 (69mg) とベンゼンスルホンアミド (41mg) から5-( ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-(2-2) ロロー 4-(3) タンスルホニルアミノ)ベンジル)-2-3 チルー 3 Hーイミダゾ  $\{4,5-b\}$  ピリジン (61mg) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 2.47(3H, s), 3.04(3H, s), 5.77(2H, s), 6.78(1H, d, J=8Hz), 7.10(1H, d, J=8Hz), 7.36(1H, s), 7.62(2H, t, J=7Hz), 7.71(1H, t, J=7Hz), 7.87(1H, d, J=8Hz), 8.02(2H, d, J=8Hz), 8.11(1H, d, J=8Hz).

# Mass(ESI) : m/z 532 (M-H)

## 実施例91

実施例 1 と同様にして、3-(2-2) ロロー 4-2 トロベンジル) -2-3 チルー 3 Hーイミダゾ [4, 5-b] ピリジンー 5-3 ルボン酸(2 4 0 m g)とベンゼンスルホンアミド(1 6 3 m g)から 5-( ベンゼンスルホニルカルバモイル) -3-(2-2) ロロー 4-2 トロベンジル) -2-3 チルー 3 Hーイミダゾ [4, 5-b] ピリジン(2 8 4 m g)を淡褐色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6})$  : 2.47(3H, s), 5.93(2H, s), 6.93(1H, d, J=8Hz), 7.63(2H, t, J=7Hz), 7.72(1H, t, J=7Hz), 7.90(1H, d, J=8Hz), 8.08(1H, dd, J=2 and 8Hz), 8.15(1H, d, J=8Hz), 8.43(1H, s).

 $Mass(ESI) : m/z 484 (M-H)^{-}$ 

## 実施例92

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 2.48(3H, s), 5.92(2H, s), 6.91(1H, d, J=8Hz), 7.60-7.69(2H, m), 7.71(1H, d, J=8Hz), 7.79(1H, d, J=8Hz), 7.90(1H, d, J=8Hz), 8.02(2H, d, J=8Hz), 8.10-8.19(2H, m), 9.99(1H, s), 12.25(1H, brs).

Mass(ESI) : m/z 467 (M-1)

mp : 253-255 °C

## 実施例93

実施例1と同様にして、3-(2-2-1)-4-(3-

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 2.48(3H, s), 5.89(2H, s), 6.85(1H, d, J=8Hz), 7.45(1H, brd, J=8Hz), 7.60-7.75(3H, m), 7.79(1H, s), 7.86(1H, s), 7.90(1H, d, J=8Hz), 8.00-8.05(2H, m), 8.15(1H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/z 566 (M-1)

mp : 271-274 ℃

#### 実施例 9 4

実施例 1 と同様にして、3-(2-2) ロロー 4-7 ルオロベンジル) -2-4 チルー 3 Hーイミダゾ  $\{4,5-b\}$  ピリジンー5- カルボン酸(65 mg)と ベンゼンスルホンアミド  $\{48$  mg)から5- (ベンゼンスルホニルカルバモイル) -3-(2-2) ロロー 4-7 ルオロベンジル) -2-4 チルー 3 Hーイミダゾ  $\{4,5-b\}$  ピリジン(67 mg)を白色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d_6})$ : 2.47(3H, s), 5.81(2H, s), 6.85(1H, dt, J=1 and 8Hz), 7.15(1H, dt, J=2 and 8Hz), 7.58-7.67(3H, m), 7.73(1H, t, J=8Hz), 7.89(1H, d, J=8Hz), 8.03(2H, d, J=8Hz), 8.13(1H, d, J=8Hz).

 $Mass(ESI) : m/z 457 (M-H)^{-}$ 

#### 実施例 9 5

実施例1と同様にして、2-メチル-3-(2,4,6-トリクロロベンジル) -3H-イミダゾ [4,5-b] ピリジン-5-カルボン酸(<math>70mg)とベンゼンスルホンアミド(45mg)から5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-2-メチル-3-(2,4,6-トリクロロベンジル)-3H-イミダゾ [4,5-b] ピリジン(<math>82mg)を白色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6})$  : 2.68(3H. s), 5.85(2H. s), 7.67(2H. t. J=8Hz), 7.73-7.81(3H. m), 7.84(1H. d. J=8Hz), 8.04(2H. d. J=8Hz), 8.10(1H. d. J=8Hz). Mass(ESI) : m/z 507 (M-H)

## 実施例 9 6

実施例 1 と同様にして、2-メチル-3-(2, 3, 4-トリクロロベンジル)-3 H-イミダゾ  $\{4$ , 5-b $\}$  ピリジン-5-カルボン酸(140 mg)とベンゼンスルホンアミド(89 mg)から5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-2-メチル-3-(2, 3, 4-トリクロロベンジル)-3 H-イミダゾ  $\{4$ , 5-b $\}$  ピリジン(141 mg)を白色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6})$  : 2.46(3H, s), 5.82(2H, s), 6.62(1H, d, J=8Hz), 7.53(1H, d, J=8Hz), 7.61(1H, t, J=8Hz), 7.70(1H, t, J=8Hz), 7.88(1H, d, J=8Hz), 8.01(2H, d, J=8Hz), 8.13(1H, d, J=8Hz).

 $Mass(ESI) : m/z 507 (M-H)^-$ 

#### 実施例97

実施例1と同様にして、 $3-(2,4-ジクロロ-5-フルオロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸〔100mg〕とベンゼンスルホンアミド(67mg)から<math>5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-(2,4-ジクロロ-5-フルオロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン(108mg)を白色結晶として得た。<math>^1$ H-NMR(DMSO-d。): 2.50(3H.s),5.80(2H.s),6.97(1H.d.J=9Hz),7.65(

2H. t. J=8Hz), 7.73(1H. t. J=8Hz), 7.88(1H. d. J=8Hz), 7.98(1H. d. J=8Hz), 8.03(2H. d. J=8Hz), 8.13(1H. d. J=8Hz).

 $Mass(ESI) : m/z 491 (M-H)^{-}$ 

## 実施例 9 8

実施例 1 と同様にして、3-(2-2)ロロー4-3ードベンジル)-2-3チルー3 Hーイミダゾ [4,5-b] ピリジンー5-カルボン酸(70 m g)とベンゼンスルホンアミド(39 m g)から5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-(2-2)ロロー4-3ードベンジル)-2-3チルー3 Hーイミダゾ(4.5-b〕ピリジン(58 m g)を白色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6})$  : 2.47(3H, s), 5.78(2H, s), 6.50(1H, d, J=8Hz), 7.60-7.67(3H, m), 7.72(1H, t, J=7Hz), 7.88(1H, d, J=8Hz), 7.98(1H, s), 8.03(2 H, d, J=8Hz), 8.13(2H, d, J=8Hz).

 $Mass(ESI) : m/z 565 (M-H)^{-}$ 

## 実施例99

実施例 1 と同様にして、3-((2,5-i)2) ロロチオフェン-3-i ル)メチル)-2-i チルー3 H-i H-i

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6})$  : 2.57(3H, s), 5.63(2H, s), 6.95(1H, s), 7.65(2H, t, J=7Hz), 7.73(1H, t, J=7Hz), 7.88(1H, d, J=8Hz), 8.05(2H, d, J=8Hz), 8.10 (1H, d, J=8Hz).

 $Mass(ESI) : m/z 479 (M-H)^{-}$ 

## 実施例100

実施例 1 と同様にして、3-(2-2) の 1 の 1 と同様にして、1 の 1 の

酸(80mg)とベンゼンスルホンアミド(55mg)から5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-(2-クロロ-4, 5-(メチレンジオキシ)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン(43mg)を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 2.49(3H, s), 5.72(2H, s), 6.03(2H, s), 6.42(1H, s), 7.20(1H, s), 7.63(2H, t, J=7Hz), 7.72(1H, t, J=7Hz), 7.87(1H, d, J=8Hz), 8.03(2H, d, J=8Hz), 8.10(1H, d, J=8Hz).

 $Mass(ESI) : m/z 483 (M-H)^{-}$ 

## 実施例 1 0 1

 $Mass(ESI) : m/z 490 (M-H)^{-}$ 

## 実施例102-1

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d_6})$  : 2.48(3H, s), 5.92(2H, s), 6.90(1H, d, J=8Hz), 7.61-7.67(3H, m), 7.90(1H, d, J=8Hz), 8.01-8.03(3H, m), 8.17(1H, d, J=8Hz). Mass(ESI) : m/z 507 (M-H)

# 実施例102-2

実施例 1 と同様にして、3-(2-2) ロロー 4-(1) フルオロメチル)ベンジル) -2- メチル -3 H -4 ミダゾ (4, 5-b) ピリジン -5- カルボン酸 (160 mg) と1-ペンタンスルホンアミド (98 mg) から3-(2-2) ロ-4-(1) フルオロメチル)ベンジル (1-2) スルホニルカルバモイル) -3 H -4 ミダゾ (4, 5-b) ピリジン (143 mg) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 0.88(3H, t, J=8Hz), 1.27-1.52(4H, m), 1.81-1.95(2H, m), 2.62(3H, s), 3.51-3.59(2H, m), 5.63(2H, s), 6.75(1H, d, J=8Hz), 7.45(1H, brd, J=8Hz), 7.79(1H, brs), 8.16(1H, d, J=8Hz), 8.24(1H, d, J=8Hz), 9.75(1H, brs).

Mass(ESI) : m/z 501 (M-1)

mp : 154-155 ℃

実施例102-3

実施例1と同様にして、3-(2-2)-4-(-1)-4-(-1)-4 ベンジル) -2-4 チルー3 H -4 ミダゾ  $\{4,5-b\}$  ピリジン-5- カルボン酸 (160mg) と4-(4) チルベンゼン) スルホンアミド (111mg) から 3-(2-2) -(4-4) (トリフルオロメチル) ベンジル3-2- メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル3-3 H -4 ミダゾ [4,5-6] ピリジン (176mg) を無色結晶として得た。

 $^{1}$ H-NMR(CDC1<sub>3</sub>): 2.41(3H, s), 2.61(3H, s), 5.62(2H, s), 6.77(1H, d, J=8Hz), 7.32(2H, d, J=8Hz), 7.47(1H, brd, J=8Hz), 7.80(1H, brs), 8.02(2H, d, J=8Hz), 8.09(1H, d, J=8Hz), 8.12(1H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/z 521 (M-1)

mp : 174-175 ℃

実施例103

実施例1と同様にして、3-(1-ブロモナフタレン-2-イルメチル)-2

ーメチルー3 Hーイミダゾ〔4, 5-b〕ピリジンー5 - カルボン酸〔6 5 m g)とベンゼンスルホンアミド〔4 2 m g)から5 - (ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3 - (1 - プロモナフタレン-2 - イルメチル)-2 - メチル-3 H - イミダゾ〔4, 5 - b〕ピリジン〔6 7 m g)を白色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6})$  : 2.45(3H. s), 6.06(2H. s), 6.80(1H. d, J=8Hz), 7.60-7.80(5H. m), 7.89-7.94(2H. m), 7.99-8.03(3H. m), 8.17(1H. d, J=8Hz), 8.3 3(1H. d, J=8Hz).

 $Mass(ESI) : m/z 533 (M-H)^{-}$ 

#### 実施例104-1

実施例 1 と同様にして、3-(1-7)ロモナフタレン-2-4ルメチル)-2, 7-9メチル-3 H-4ミダゾ〔4, 5-b〕 ピリジン-5-カルボン酸(328 mg)とペンタンスルホンアミド(183 mg)から3-(1-7)ロモナフタレン-2-4ルメチル)-2, 7-9メチル-5-(ペンタンスルホニルカルバモイル)<math>-3 H-4ミダゾ〔4, 5-b〕 ピリジン(184 mg)を白色粉末として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$  : 0.84(3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43(4H, m), 1.73-1.88(2H, m), 2.63(3H, s), 2.74(3H, s), 3.43-3.55(2H, m), 5.79(2H, s), 6.78(1H, d, J=8Hz), 7.52-7.86(4H, m), 8.02(1H, s), 8.38(1H, d, J=8Hz), 9.85(1H, brs) Mass(ESI) : m/e 541, 543 (M-H)^-

mp : 210-211 ℃

## 実施例104-2

実施例1と同様にして、3-(1-プロモナフタレン-2-イルメチル)-2, 7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸〔328mg〕とベンゼンスルホンアミド〔191mg〕から<math>5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-(1-プロモナフタレン-2-イルメチル)-2,7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン〔278mg〕を白色粉末として得た。

 $^{1}\text{H-NMR(CDCl}_{3}$ ): 2.63(3H, s), 2.67(3H, s), 5.80(2H, s), 6.79(1H, d, J=8Hz), 7.41-7.88(7H, m), 7.90(1H, s), 8.02-8.12(2H, m), 8.41(1H, d, J=8Hz), 10.05(1H, brs).

Mass(ESI) : m/e 547, 549  $(M-H)^{-}$ 

mp : 229-230 ℃

#### 実施例104-3

実施例1と同様にして、3-(1-7)ロモナフタレン-2-7ルメチル) -2, 7-9メチル-3 H-7 H-7

 $^{1}$ H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.62(3H, s), 2.73(3H, s), 5.80(2H, s), 6.73(1H, d, J=8Hz), 7.09(1H, d, J=16Hz), 7.32-7.72(8H, m), 7.77(1H, d, J=16Hz), 7.80-7, 87(1H, m), 7.99(1H, s), 8.39(1H, d, J=8Hz), 10.07(1H, brs).

Mass(ESI): m/e 573, 575  $(M-H)^-$ 

mp : 262-263 ℃

## 実施例104-4

実施例1と同様にして、3-(1-7)ロモナフタレン-2-4ルメチル)-2, 7-9メチル-3 H-4ミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(248 mg)と(4-メチルベンゼン)スルホンアミド(156 mg)から3-(1-プロモナフタレン-2-4ルメチル)-2, 7-9メチル-5-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)-3 H-4ミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン(190 mg)を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.38(3H, s), 2.62(3H, s), 2.68(3H, s), 5.81(2H, s), 6 .79(1H, d, J=8Hz), 7.26(2H, d, J=8Hz), 7.53-7.88(4H, m), 7.90(1H, s), 7. 96(2H, d, J=8Hz), 8.32(1H, d, J=8Hz), 10.05(1H, brs).

Mass(ESI): m/e 561, 563  $(M-H)^-$ 

mp : 227-228 ℃

#### 実施例104-5

実施例1と同様にして、3-(1-7)ロモナフタレン-2-7ルメチル) -2, 7-9メチル-3 H-7 H-7

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDC1}_{3})$ : 2.62(3H, s), 2.68(3H, s), 5.42(1H, d, J=10Hz), 5.80(2 H, s), 5.85(1H, d, J=17Hz), 6.71(1H, dd, J=17 and 10Hz), 6.78(1H, d, J=8 Hz), 7.46(2H, d, J=8Hz), 7.53-7.88(4H, m), 7.90(1H, s), 8.02(2H, d, J=8Hz), 8.41(1H, d, J=8Hz), 10.05(1H, brs).

 $Mass(ESI) : m/e 573, 575 (M-H)^{-}$ 

mp : 234-236 ℃

#### 実施例104-6

実施例1と同様にして、3-(1-7)ロモナフタレン-2-イルメチル)-2, 7-9メチル-3 H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(249 mg)と5-クロロチオフェン-2-スルホンアミド(180 mg)から3-(1-7)ロモナフタレン-2-イルメチル)-2, 7-9メチル-5-(5-2)00ロチオフェン-2-イル)スルホニルカルバモイル)-3 H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン(207 mg)を白色粉末として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$ : 2.63(3H, s), 2.70(3H, s), 5.80(2H, s), 6.79(1H, d, J=8Hz), 6.89(1H, d, J=4Hz), 7.53-7.88(5H, m), 7.95(1H, s), 8.40(1H, d, J=8Hz), 10.05(1H, brs).

Mass(ESI): m/e 587, 589  $(M-H)^{-}$ 

mp : 213-214 ℃

## 実施例105

実施例1と同様にして、3-(4-)ロモー2ークロロベンジル)-2, 7ージメチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(160mg)とペンタンスルホンアミド(92mg)から3-(4-) ロモー2ークロロベンジル)-2, 7-ジメチル-5-(ペンタンスルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン(159mg)を無色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$ : 0.89(3H, t, J=8Hz), 1.28-1.50(4H, m), 1.80-1.93(2H, m), 2.60(3H, s), 2.73(3H, s), 3.50-3.59(2H, m), 5.50(2H, s), 6.53(1H, d, J=8Hz), 7.31(1H, brd, J=8Hz), 7.66(1H, brs), 8.02(1H, s), 9.80(1H, brs).

Mass(ESI) : m/z 527 (M-1)

mp : 148-149 ℃

## 実施例106-1

実施例 1 と同様にして、3-(4-7)ロモー2-9ロロベンジル)-2, 7-9ジメチル-3 H-4ミダゾ  $\{4,5-b\}$  ピリジン-5-カルボン酸(160 mg)と(4-メチルベンゼン)スルホンアミド(104 mg)から3-(4-7)ロモー2-9ロロベンジル)-2, 7-ジメチル-5-  $\{(4-$ メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル $\}-3$  H-4ミダゾ  $\{4,5-b\}$  ピリジン(161 mg)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.41(3H, s), 2.59(3H, s), 2.68(3H, s), 5.50(2H, s), 6.59(1H, d, J=8Hz), 7.30-7.38(3H, m), 7.68(1H, d, J=2Hz), 7.90(1H, brs), 8.04(2H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/z 547 (M-1)

mp: 206-208 °C

#### 実施例106-2

実施例1と同様にして、3-(4-)ロモー2ークロロベンジル)-2, 7-ジメチル-3H-イミダゾ  $\{4,5-b\}$  ピリジン-5ーカルボン酸  $\{160m\}$  g) と  $\{E\}$  -  $\{2-$ フェニルエテン)スルホンアミド  $\{111mg\}$  から  $\{E\}$ 

) -3-(4-プロモー2-クロロベンジル) -2, 7-ジメチルー5-〔(2-フェニルエテニル) スルホニルカルバモイル〕<math>-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕 ピリジン(162mg)を無色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR(CDCl}_{3}$ ): 2.60(3H, s), 2.72(3H, s), 5.50(2H, s), 6.51(1H, d, J=8Hz), 7.15(1H, d, J=15Hz), 7.31(1H, brd, J=8Hz), 7.39-7.47(3H, m), 7.50-7.59(2H, m), 7.67(1H, brs), 7.81(1H, d, J=15Hz), 8.00(1H, s), 10.01(1H, brs).

Mass(ESI) : m/z 559 (M-1)

mp : 225-227 ℃

実施例106-3

実施例1と同様にして、3-(4-)ロモー2ークロロベンジル)-2、7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4、5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(200mg)と5-クロロチオフェン-2-スルホンアミド(150mg)から3-(4-)ではモー2-クロロベンジル)-5-〔(5-クロロチオフェン-2-イル)スルホニルカルバモイル〕-2、7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4、5-b〕ピリジン(191mg)を無色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$ : 2.61(3H, s), 2.70(3H, s), 5.50(2H, s), 6.56(1H, d, J=8Hz), 6.95(1H, d, J=4Hz), 7.32(1H, dd, J=8 and 1Hz), 7.67(1H, brs), 7.76(1H, d, J=4Hz), 7.96(1H, s).

Mass(ESI) : m/z 573 (M-1)

mp : 214-215 ℃

実施例106-4

実施例 1 と同様にして、3-(4-7)ロモー2-9ロロベンジル)-2, 7-9ジメチル-3 H-4ミダゾ  $\{4,5-b\}$  ピリジン-5-カルボン酸(200 mg)と(4-ビニルベンゼン)スルホンアミド(139 mg)から3-(4-7)ロモー2-9ロロベンジル)-2, 7-ジメチル-5-  $\{(4-$ ビニルベンゼン)スルホニルカルバモイル $\}$  -3 H-4ミダゾ  $\{4,5-b\}$  ピリジンを無色結

晶(208mg)として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.60(3H, s), 2.68(3H, s), 5.43(1H, d, J=10Hz), 5.50(2 H, s), 5.88(1H, d, J=16Hz), 6.57(1H, d, J=8Hz), 6.73(1H, dd, J=16 and 10 Hz), 7.34(1H, dd, J=8 and 2Hz), 7.55(2H, d, J=8Hz), 7.68(1H, d, J=2Hz), 7.90(1H, s), 8.10(2H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/z 559 (M-1)

mp : 204-205 ℃

実施例106-5

実施例 1 と同様にして、3-(4-7)ロモー2-20 ロロベンジル) -2, 7-20 ジメチルー3 Hーイミダゾ [4, 5-b] ピリジンー5-30 ルボン酸(20 0 mg)と5-70 ロモチオフェンー2-32 ルホンアミド(18 4 mg)から3-(4-7)0 ロモー2-21 ロロベンジル) -5-[(5-7)1 ロモチオフェンー2-41 ルホニルカルバモイル [-2]2 7 ージメチルー[3]3 Hーイミダゾ [4]4 5 ー b〕ピリジン([2]3 8 mg)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 2.46(3H, s), 2.62(3H, s), 5.74(2H, s), 6.60(1H, d, J=8Hz), 7.39(1H, d, J=5Hz), 7.46(1H, dd, J=8 and 2Hz), 7.70(1H, d, J=5Hz), 7.83(1H, s), 7.87(1H, d, J=2Hz).

mp : 210-211 ℃

実施例107-1

実施例1と同様にして、3-(2-2-1)-4-1についている。7-2 ジメチル-3 H-イミダゾ  $\{4,5-b\}$  ピリジン-5-1カルボン酸  $\{135m\}$  g) とベンゼンスルホンアミド  $\{88m\}$  から5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル $\}$   $\{135m\}$   $\{13$ 

 $Mass(ESI) : m/e 498 (M-H)^-$ 

## 実施例107-2

実施例1と同様にして、3-(2-2)000-4-二トロベンジル)-2,7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(180 mg)と(4-メチルベンゼン)スルホンアミド(88 mg)から3-(2-2)00-4-二トロベンジル)-2,7-ジメチル-5-(4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン(151 mg)を黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 2.37(3H, s), 2.46(3H, s), 2.58(3H, s), 5.89(2H, s), 6.88(1H, d, J=8Hz), 7.40(2H, d, J=8Hz), 7.73(1H, s), 7.88(2H, d, J=8Hz), 8.08(1H, dd, J=8 and 2Hz), 8.43(1H, d, J=2Hz).

 $Mass(ESI) : m/e 512 (M-H)^-$ 

## 実施例107-3

実施例1と同様にして、3-(2-2)-4-4-1についるが、2-2 で 2-2 で 2-

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 2.46(3H, s). 2.62(3H, s). 5.90(2H, s). 6.84(1H, d, J=8Hz), 7.38-7.47(3H, m), 7.49(1H, d, J=15Hz), 7.65(1H, d, J=15Hz), 7.70-7.80(2H, m), 7.84(1H, s), 8.07(1H, d, J=8Hz), 8.42(1H, s).

 $Mass(ESI) : m/e 524 (M-H)^{-}$ 

#### 実施例107-4

実施例 1 と同様にして、3-(2-2) ロロー 4-2 トロベンジル) -2 、7-2 ジメチル -3 H -4 ミダゾ [4 、5-b 】 ピリジン -5-2 カルボン酸(180 mg)と(4-1 にんべンゼン)スルホンアミド(137 mg)から3-(2-2)

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d_6})$  : 2.48(3H, s), 2.60(3H, s), 5.48(1H, d, J=12Hz), 5.91(2H, s), 6.02(1H, d, J=18Hz), 6.82(1H, dd, J=18 and 12Hz), 6.92(1H, d, J=8Hz), 7.67-7.78(3H, m), 7.97(2H, d, J=8Hz), 8.09(1H, d, J=8Hz), 8.44(1H, s).

 $Mass(ESI) : m/e 524 (M-H)^{-}$ 

## 実施例108

実施例1と同様にして、3-(2-2)000-4-シアノベンジル)-2-34 ルー3 Hー41 デ 「 41 、51 と ピリジン -51 ーカルボン酸(32 mg)とベンゼンスルホンアミド(25 mg)から51 (ベンゼンスルホニルカルバモイル) -31 (21 ークロロー41 ーシアノベンジル) -21 ーメチル -31 Hー41 デ が(41 、51 と ピリジン(24 mg)を淡黄色粉末として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$ : 2.59(3H, s), 5.63(2H, s), 6.75(1H, d, J=8Hz), 7.45-7. 70(4H, m), 7.81(1H, s), 8.06-8.20(4H, m), 10.05(1H, brs).

 $Mass(ESI) : m/e 464 (M-H)^{-}$ 

mp : 242-243 °C

#### 実施例109-1

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.62(3H, s), 5.64(2H, s), 6.73(1H, d, J=8Hz), 7.14(1H, d, J=15Hz), 7.38-7.48(4H, m), 7.50-7.58(2H, m), 7.78-7.85(2H, m), 8.14

(1H, d, J=8Hz), 8.21(1H, d, J=8Hz), 9.97(1H, brs).

Mass(ESI) : m/z 533 (M-1)

mp : 140-142 ℃

実施例109-2

実施例 1 と同様にして、3-(2-2) ロロー4-(1) フルオロメチル)ベンジル)-2- メチル-3 H- イミダゾ [4,5-b] ピリジン-5- カルボン酸 (160mg) と (4- ビニルベンゼン)スルホンアミド (119mg) から 3-(2-2) ロロー4-(1) フルオロメチル)ベンジル)-2- メチル-5-(4- ビニルベンゼン)スルホニルカルバモイル)-3 H- イミダゾ [4,5-b] ピリジン (41mg) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.62(3H, s), 5.44(1H, d, J=10Hz), 5.63(2H, s), 5.88(1 H, d, J=16Hz), 6.68-6.80(2H, m), 7.47(1H, brd, J=8Hz), 7.54(2H, d, J=8Hz), 7.80(1H, s), 8.08-8.16(4H, m).

Mass(ESI) : m/z 533 (M-1)

mp : 157-158 ℃

実施例109-3

実施例 1 と同様にして、 $3-(2-\rho uu-4-(h y u) vu)$  ベンジル)-2-y チル-3 H-4 ミダゾ  $\{4,5-b\}$  ピリジン-5- カルボン酸 (160mg) と5- クロロチオフェン-2- スルホンアミド (128mg) から3-(2- クロロー4-(h y u) vu) ベンジル)-5-((5- クロロチオフェン-2- イル)スルホニルカルバモイル)-2- メチル-3 H-4 ミダゾ  $\{4,5-b\}$  ピリジン (189mg) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.62(3H, s), 5.63(2H, s), 6.77(1H, d, J=8Hz), 6.95(1H, d, J=4Hz), 7.46(1H, brd, J=8Hz), 7.75(1H, d, J=4Hz), 7.80(1H, brs), 8.14(1H, d, J=8Hz), 8.19(1H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/z 547 (M-1)

mp : 170-171 ℃

# 実施例109-4

実施例1と同様にして、3-(2-2)-4-(-1) でンジル)-2-3 チル-3 H-4 ミダゾ〔4, 5-b〕 ピリジン-5- カルボン酸(160 mg)と5- ブロモチオフェン-2- スルホンアミド(157 mg)から5-(5- ブロモチオフェン-2- イル)スルホニルカルバモイル)-3- (2-2 クロロ-4-(-1) アルオロメチル)ベンジル)-2- メチル-3 H-4 ミダゾ〔4, 5-b〕 ピリジンを無色結晶(203 mg)として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.62(3H, s), 5.63(2H, s), 6.76(1H, d, J=8Hz), 7.09(1H, d, J=4Hz), 7.46(1H, brd, J=8Hz), 7.71(1H, d, J=4Hz), 7.79(1H, brs), 8.14(1H, d, J=8Hz), 8.19(1H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/z 593 (M-1)

mp : 172-173 ℃

## 実施例110

実施例 1 と同様にして、3-(2-2) ロロー 4-7 ェニルベンジル) -2-3 チルベンゾ (b) チオフェンー 5- カルボン酸(90 m g)とベンゼンスルホン アミド(54 m g)から5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル) -3-(2- クロロー 4-7 ェニルベンジル) -2-3 チルベンゾ (b) チオフェン(65 m g)を白色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_{6})$  : 2.46(3H, s), 4.30(2H, s), 6.78(1H, d. J=8Hz), 7.35-7.45(4H, m), 7.58-7.70(5H, m), 7.76-7.80(2H, m), 7.97(2H, d. J=8Hz), 8.0 3(1H, d. J=8Hz), 8.18(1H, s).

 $Mass(ESI) : m/z 530 (M-H)^-$ 

#### 実施例111-1

実施例1と同様にして、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-3-メチル-1 H-インダゾール(200mg)と5-クロロチオフェン-2-スルホンアミド(157mg)から1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-6-((5-クロロチオフェン-2-イル)スルホニルカルバモイ

ル) - 3 - メチル-1 H-インダゾール (3 9 m g) を白色結晶として得た。 ¹H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 2.48(3H, s), 5.70(2H, s), 6.77(1H, d, J=8Hz), 6.98( 1H, d, J=3Hz), 7.32(1H, d, J=3Hz), 7.34-7.47(3H, m), 7.52(1H, d, J=8Hz), 7.64-7.68(3H, m), 7.74-7.77(2H, m), 8.11(1H, s).

Mass(ESI) : m/z 554 (M-H)

## 実施例111-2

実施例1と同様にして、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-3-メチル-1H-インダゾール(200mg)と5-ブロモチオフェン-2-スルホンアミド(193mg)から<math>6-(5-ブロモチオフェン-2-7) スルホニルカルバモイル)-1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-3-メチル-1H-インダゾール(197mg)を白色結晶として得た。  $^1$ H-NMR(DMSO-d。): 2.50(3H、s), 5.70(2H、s), 6.77(1H、d、J=8Hz), 7.07(1H、d、J=3Hz), 7.28(1H、d、J=4Hz), 7.35-7.48(3H、m), 7.52(1H、d、J=8Hz), 7.63-7.67(3H、m), 7.73-7.77(2H、m), 8.10(1H、s).

 $Mass(ESI) : m/z 600 (M-H)^-$ 

#### 実施例112

実施例 1 と同様にして、3-(1-7)ロモナフタレン-2-7ルメチル)-2, 7-9メチル-3 H-4ミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(20 9 m g)と5-プロモチオフェン-2-スルホンアミド(16 6 m g)から3-(1-プロモナフタレン-2-7ルメチル)-5-(5-プロモチオフェン-2-7ル)スルホニルカルバモイル)-2, 7-9メチル-3 H-4ミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン(216 m g)を白色粉末として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$ : 2.63(3H, s), 2.70(3H, s), 5.80(2H, s), 6.78(1H, d, J=8Hz), 7.03(1H, d, J=4Hz), 7.53-7.88(5H, m), 7.95(1H, s), 8.40(1H, d, J=8Hz), 10.05(1H, brs).

Mass(ESI): m/e 631, 633, 635 (1:2:1, M-H)

mp : 247-248 ℃

# 実施例113

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$ : 2.60(3H, s), 2.90(4H, s), 5.56(2H, s), 6.63(1H, d. J=8Hz), 7.00(1H, d. J=8Hz), 7.10-7.32(6H, m), 7.49-7.67(3H, m), 8.02-8.12(2H, m), 8.14-8.21(2H, m), 10.05(1H, brs).

Mass(ESI) : m/e 543  $(M-H)^-$ 

mp : 180-181 ℃

#### 実施例114

5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-(2-クロロー4-ニトロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン(245mg)をエタノール(3m1)に懸濁させ、還元鉄(141mg)、酢酸(0.289m1)を添加して、終夜で加熱還流した。反応液をセライト濾過し、メタノール/クロロホルム(1/4)混合溶媒で洗浄後減圧濃縮した。濃縮残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、メタノール/クロロホルム(1/4)混合溶媒を添加し、水相をアルカリ性にした。ここで析出した不溶物をセライト濾過し、メタノール/クロロホルム(1/9)混合溶媒で洗浄した。濾液を分液し、有機層に無水硫酸マグネシウムを添加して乾燥し、濾過した。濾液を減圧濃縮し、粗生成物を淡褐色粉末として得た。この粗生成物(100mg)をN,<math>N-ジメチルホ

ルムアミドー水から再結晶し、3-(4-アミノ-2-クロロベンジル)-5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン(<math>75mg)を褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 2.50(3H, s), 5.62(2H, s), 6.45(1H, d, J=8Hz), 6.62(1H, d, J=8Hz), 6.67(1H, s), 7.63(2H, t, J=7Hz), 7.72(1H, t, J=7Hz), 7.87(1H, d, J=8Hz), 8.04(2H, d, J=8Hz), 8.08(1H, d, J=8Hz).

 $Mass(ESI) : m/z 454 (M-H)^-$ 

#### 実施例 1 1 5

5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-(2-クロロー4-ホルミルベンジル)-2-メチルー3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン〔170mg)から<math>5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-(2-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)ベンジル)-2-メチルー3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジンを無色結晶(80mg)として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDC1}_{3} - \text{CD}_{3} \text{ OD})$  : 2.64(3H, s), 4.68(2H, s), 5.59(2H, s), 6.80(1 H, d, J=8Hz), 7.22(1H, brd, J=8Hz), 8.05(1H, d, J=8Hz), 8.09(1H, d, J=8Hz), 8.13-8.19(2H, m).

Mass(ESI) : m/z 469 (M-1)

mp: 198-199 °C

#### 実施例116

5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル) -3-(2-クロロー4-ホルミルベンジル) -2-メチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン(95 mg,0.20 mm o 1)のtert-ブチルアルコール(2 m 1)、水(0.5 m 1)の懸濁液に室温下2-メチル-2-ブテン(63 mg,0.90 mm o 1)、リン酸二水素ナトリウム(32 mg,0.20 mm o 1)を加えた。この懸濁液に亜塩素酸ナトリウム(63 mg,0.56 mm o 1)を加え室温で攪拌した。1時間後さらに2-メチル-2-ブテン(63 mg,0.90 mm o 1)、リン酸二水素ナトリウム(32 mg,0.20 mm o 1)を加えた。2時間後1,4

ージオキサン (2 m 1) を加え 6 0  $^{\circ}$  に加熱した。透明溶液になったところで室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え 1 N塩酸で  $^{\circ}$   $^{\circ}$   $^{\circ}$   $^{\circ}$   $^{\circ}$   $^{\circ}$   $^{\circ}$  間攪拌した後濾取し、無色粉末 (9 7 m g) を得た。これをアセトンに懸濁させて加熱した後 3 0 分間室温で攪拌し、5  $^{\circ}$   $^{\circ}$ 

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 2.48(3H, s), 5.90(2H, s), 6.82(1H, d, J=8Hz), 7.60-7.68(2H, m), 7.71(1H, d, J=8Hz), 7.80(1H, d, J=8Hz), 8.00-8.08(3H, m), 8.17(1H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/z 483 (M-1)

mp : 155-160 ℃

## 実施例117

製造例 14 工程 1 と同様にして、5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-(2-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ <math>[4,5-b] ピリジン(58mg)から5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-(2-クロロ-4-((メタンスルホニルオキシ)メチル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ <math>[4,5-b] ピリジンを得た。これは精製せずにそのまま次の反応に用いた。

#### 実施例118

フェノール(12mg, 0.13mmo1)のN, N-ジメチルホルムアミド (0.5m1) 溶液に氷冷下水素化ナトリウム(<math>60% in mineral oil, 5.2 mg)を加えた。30分後5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-(2-クロロ-4-((メタンスルホニルオキシ)メチル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン(<math>68mg, 0.12mmo1)のN, N-ジメチルホルムアミド(1m1)溶液を滴下し、<math>3時間室温で攪拌した。反応液を氷冷し、水を加えた後1 N塩酸を滴下してp H 4 とした。生成物を酢酸エチルで抽出した後、水で3 回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾液を

濃縮した。残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーに付しクロロホルム/メタノール=20/1で展開後、酢酸エチルで結晶化して、5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-(2-クロロ-4-((フェニルオキシ)メチル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン(30mg)を無色結晶として得た。

 $^{1}$ H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.62(3H, s), 5.05(2H, s), 5.59(2H, s), 6.74(1H, d, J=8Hz), 6.91-7.01(3H, m), 7.23-7.33(3H, m), 7.49-7.67(4H, m), 8.06(1H, d, J=8Hz), 8.10(1H, d, J=8Hz), 8.15-8.21(2H, m).

Mass(ESI) : m/z 545 (M-1)

mp : 203-205 ℃

#### 実施例119

5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル) -3-(4-カルボキシー2-クロロベンジル) -2-メチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン〔25mg,0.052mmo1)のN,N-ジメチルホルムアミド〔0.3m1)溶液に、室温下エタノール〔4mg,0.088mmo1)、<math>1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩〔12mg,0.062mmo1)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール〔10mg,0.075mmo1)を加えた。3時間後反応液に酢酸エチルおよび水を加えた後、<math>1 N塩酸でp H 4 とした。有機層を水で4回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーに付しクロロホルム/メタノール=10/1で展開後酢酸エチルで結晶化して、5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル) -3-(2-クロロ-4-(エトキシカルボニル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン〔<math>18mg〕を無色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$ : 1.40(3H, t, J=8Hz), 2.60(3H, s), 4.40(2H, q, J=8Hz), 5.63(2H, s), 6.72(1H, d, J=8Hz), 7.50-7.59(2H, m), 7.62(1H, d, J=8Hz), 7.86(1H, d, J=8Hz), 8.09(1H, d, J=8Hz), 8.12(1H, d, J=8Hz), 8.15-8.20(3H,

m).

Mass(ESI) : m/z 511 (M-1)

mp : 196-197 ℃

## 実施例120

5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル) -3-(4-カルボキシ-2-クロロベンジル) -2-メチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン〔29mg)とメチルアミン/テトラヒドロフラン溶液〔2M,0.05m1)から5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル) -3-(2-クロロ-4-(メチルカルバモイル) ベンジル) -2-メチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジンを無色結晶〔18mg〕として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3} - \text{CD}_{3} \text{ OD})$  : 2.67(3H, s), 3.99(3H, s), 5.60(2H, s), 6.99(1 H, d, J=8Hz), 7.50-7.69(4H, m), 7.96(1H, brs), 8.05-8.15(4H, m).

Mass(ESI) : m/z 496 (M-1)

mp: 257-260 °C

# 実施例121

5 - (ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 3 - (4 - ブロモー2 - クロロベンジル) - 2, 7 - ジメチル - 3 H - イミダゾ〔4, 5 - b〕ピリジン

製造例 4 工程 7 と同様にして、3-(4-7) ロモー 2-9 ロロベンジル) -2 , 7-9 メチルー 3 Hーイミダゾ〔4, 5-b〕 ピリジンー5- カルボン酸(1 6 0 m g)とベンゼンスルホンアミド(9 6 m g)から目的物(1 3 9 m g)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>): 2.60(3H, s), 2.68(3H, s), 5.51(2H, s), 6.59(1H, d. J=8 Hz), 7.35(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.51-7.69(4H, m), 7.91(1H, br s), 8.17 (2H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/z 533 (M-1)

mp 231-232 ℃

実施例122

実施例 1 と同様にして、3-(2-2) ロロー 4-(E)-(2-2) エルンエテール (2-2 メチルー 3 Hーイミダゾ (4, 5-b) ピリジンー 5-2 カルボン酸 (200 mg)と (4-3 チルベンゼン) スルホンアミド (126 mg)から 3-2 (2-2 ロロー 4-(E)-(2-2) エールエテニル)ベンジル) -2-3 チルー 5-(4-3 チルベンゼン) スルホニルカルバモイル) -3 Hーイミダゾ (4, 5-b) ピリジン (221 mg)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.36(3H, s), 2.64(3H, s), 5.58(2H, s), 6.92(1H, d, J=8 Hz), 7.03(1H, d, J=16Hz), 7.15(1H, d, J=19Hz), 7.25-7.38(6H, m), 7.50(2H, d, J=8Hz), 7.63(1H, s), 8.00-8.09(4H, m)

 $Mass(ESI) : m/z 555(M-H)^-$ 

## 実施例123

実施例 1 と同様にして、3-(2-2) ロロー 4-(E)-(2-2) エルルエテール)ベンジル)-2-3 チルー3 Hーイミダゾ〔4, 5-b〕 ピリジンー5-2 カルボン酸(200mg)と(4-1 ビニルベンゼン)スルホンアミド(135mg)から3-2 (2-2 ロロー4-(E)-(2-2) エールエテニル)ベンジル)-2-3 チルー5-(4-1) ビリジン(229mg)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.65(3H, s), 5.37(1H, d, J=9Hz), 5.57(2H, s), 5.79(1H, d, J=16Hz), 6.68(1H, dd, J=9.17Hz), 6.84(1H, d, J=8Hz), 7.02-7.53(8H, m), 7.63(1H, s), 8.05-8.08(4H, m)

 $Mass(ESI) : m/z 567(M-H)^-$ 

#### 実施例 1 2 4

実施例 1 と同様にして、3-(2-2)ロロー4-(E)-(2-2)ェニルエテニル)ベンジル)-2-メチル-3 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-カルボン酸 (200 mg)と (E)-(2-2)ェニルエテン)スルホンアミド(135 mg)から3-(2-2)ロロー4-(E)-(2-2)ェニルエテニル)ベンジル)-2-メチル-5-(E)-((2-2)ェニルエテニル)スルホニルカルバモイル)

- 3 H - イミダゾ (4, 5 - b) ピリジン (227mg)を白色結晶として得た。 'H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.66(3H, s), 5.58(2H, s), 6.77(1H, d, J=8Hz), 6.98-7.1 7(3H, m), 7.29-7.53(11H, m), 7.63(1H, s), 7.77(1H, d, J=16Hz), 8.10(1H, d, J=8Hz), 8.15(1H, d, J=8Hz)

 $Mass(ESI) : m/z 567(M-H)^{-}$ 

#### 実施例125

実施例 1 と同様にして、3-(2-2)-4-(E)-(2-2)-1 (2 - フェニルエテニル) ベンジル) -2-3 (4 - 3 H - イミダゾ〔4 - 5 - b〕 ピリジン - 5 - カルボン酸(200mg)と5 - クロロチオフェン - 2 - スルホンアミド(145mg)から 3-(2-2)-4-(E)-(2-2)-1 (5 - クロロー4 - (E) - (2 - フェニルエテニル)ベンジル) - 5 - ((5 - クロロチオフェン - 2 - イル)スルホニルカルバモイル) - 2 - メチルー 3 H - イミダゾ〔4 - 5 - b〕 ピリジン(227mg)を白色結晶として得た。  $^1$  H - NMR(CDC1  $_3$ ): 2.66(3 H, s) - 5.57(2 H, s) - 6.82(1 H, d, J=8 Hz) - 6.99(1 H, d, J=3 Hz) - 7.02(1 H, d, J=16 Hz) - 7.13(1 H, d, J=16 Hz) - 7.29 - 7.39(4 H, m) - 7.50(1 H, d, J=7 Hz) - 7.63(1 H, s) - 7.75(1 H, d, J=3 Hz) - 8.09(1 H, d, J=8 Hz) - 8.13(1 H, d, J=8 Hz)

 $Mass(ESI) : m/z 581(M-H)^{-}$ 

# 実施例126

 $Mass(ESI) : m/z 627(M-H)^{-}$ 

#### 実施例127

実施例1と同様にして、3-(2-2)-4-(E)-(2-2)-ルンエテールのベンジル)-2-3-メチル-3- Hーイミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-2-カルボン酸(200mg)と1-2-ペンタンスルホンアミド(111mg)から3-(2-2)-ロー4-(E)-(2-2)-ペンタンスルホニル)ベンジル)-2-3-メチル-5-(1-2)-ペンタンスルホニルカルバモイル)-3- Hーイミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン(202mg)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 8.03(3H, t, J=7Hz), 1.22-1.43(4H, m), 1.80-1.92(2H, m), 2.67(3H, s), 3.53(2H, t, J=8Hz), 5.58(2H, s), 6.77(1H, d, J=8Hz), 6.99(1H, d, J=16Hz), 7.13(1H, d, J=17Hz), 7.29-7.36(4H, m), 7.49(2H, d, J=8Hz), 7.63(1H, s), 8.13(1H, d, J=8Hz), 8.20(1H, d, J=8Hz)

 $Mass(ESI) : m/z 537(M+H)^+$ 

## 実施例128

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$  : 2.42(3H, s), 2.02(3H, s), 2.86(4H, s), 5.56(2H, s), 6.6 2(1H, d, J=8Hz), 7.00(1H, d, J=8Hz), 7.13-7.33(8H, m), 8.02-8.09(4H, m) Mass(ESI) : m/z 557(M-H)<sup>-</sup>

# 実施例129

実施例 1 と同様にして、3-(2-2) ロロー4-(2-2) エニルエチル)ベンジル)-2-3 チルー3 Hーイミダゾ [4,5-b] ピリジン-5- カルボン酸 (200 mg) と (4-1) エルベンゼン)スルホンアミド (226 mg) から3-(2-2) ロ

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.61(3H, s), 2.91(4H, s), 5.43(1H, d, J=10Hz), 5.88(1H, d, J=16Hz), 6.64(1H, d, J=8Hz), 6.74(1H, dd, J=9.16Hz), 7.00(1H, d, J=8Hz), 7.16-7.33(6H, m), 7.64(2H, d, J=8Hz), 8.04-8.14(4H, m)

Mass(ESI) : m/z 569(M-H)

## 実施例 1 3 0

実施例 1 と同様にして、3-(2-2) ロロー 4-(2-2) エニルエチル)ベンジル) -2- メチル -3 H - イミダゾ  $\{4$  , 5- b  $\}$  ピリジン -5- カルボン酸 (200 mg) と (E) -(2-2) エニルエテン)スルホンアミド (226 mg) から 3-(2-2) ロロー 4-(2-2) エニルエチル)ベンジル) -2- メチル -5-(E) -((2-2) エニルエテニル)スルホニルカルバモイル) -3 H - イミダゾ  $\{4\}$  、5- b  $\}$  ピリジン (242 mg) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.61(3H, s), 2.91(4H, s), 5.57(2H, s), 6.62(1H, d, J=8Hz), 7.00(1H, d, J=8Hz), 7.14-7.32(7H, m), 7.42-7.45(3H, m), 7.53(2H, d, J=8Hz), 7.83(1H, d, J=15Hz), 8.08(1H, d, J=8Hz), 8.17(1H, d, J=8Hz)

Mass(ESI): m/z 569(M-H)<sup>-</sup>

#### 実施例131

実施例1と同様にして、3-(2-2)-4-(2-2)-ニルエチル)ベンジル)-2-3-メチル-3- -3-

 $^{1}$ H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.63(3H, s), 2.92(3H, s), 5.56(2H, s), 6.64(1H, d, J=8Hz), 6.96(1H, d, J=3Hz), 7.01(1H, d, J=8Hz), 7.16-7.32(6H, m), 7.78(1H, d

J=3Hz), 8,08(1H, d, J=8Hz), 8.14(1H, d, J=8Hz)

 $Mass(ESI) : m/z 583(M-H)^-$ 

#### 実施例132

実施例 1 と同様にして、3-(2-2) ロロー 4-(2-2) エニルエチル)ベンジル) -2-3 チルー 3 Hーイミダゾ [4,5-b] ピリジンー5-3 ルボン酸 (200 mg) と5-7 ロモチオフェンー2-3 ルホンアミド (298 mg) から5-(5-7) ロモチオフェンー2-4 ルカルバモイル)-3-(2-2) ロロー-4-(2-2) エニルエチル)ベンジル)-2-3 チルー3 Hーイミダゾ [4,5-b] ピリジン (263 mg) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.62(3H, s), 2.90(4H, s), 5.56(2H, s), 6.65(1H, d, J=8Hz), 7.01(1H, d, J=8Hz), 7.08(1H, d, J=3Hz), 7.12-7.30(6H, m), 7.74(1H, d, J=4Hz), 8.07(1H, d, J=8Hz), 8.13(1H, d, J=8Hz)

 $Mass(ESI) : m/z 629(M-H)^-$ 

# 実施例133

実施例 1 と同様にして、3-(2-2) ロロー 4-(2-2) エニルエチル)ベンジル) -2-3 チルー 3 Hーイミダゾ  $\{4,5-b\}$  ピリジンー5- カルボン酸 (200 mg) と 1- ペンタンスルホンアミド(186 mg) から 3-(2-2) ロロー 4-(2-2) エニルエチル)ベンジル) -2-3 チルー5-(1- ペンタンスルホニルカルバモイル) -3 Hーイミダゾ  $\{4,5-b\}$  ピリジン (166 mg) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 0.88(3H, t, J=7Hz), 1.28-1.47(4H, m), 1.83-1.94(2H, m), 2.62(3H, s), 2.90(4H, s), 3.56(2H, t, J=8Hz), 5.56(2H, s), 6.63(1H, d, J=8Hz), 6.97(1H, d, J=8Hz), 7.13-7.80(6H, m), 8.13(1H, d, J=8Hz), 8.20(1H, d, J=8Hz)

 $Mass(ESI) : m/z 537(M-H)^{-}$ 

#### 実施例134

実施例1と同様にして、3-(4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル)-

2-メチルー3 Hーイミダゾ  $\{4$ , 5-b  $\}$  ピリジンー5-カルボン酸(230mg) と (4-メチルベンゼン) スルホンアミド(145mg) から3- (4-ベンジルオキシー2-クロロベンジル) -2-メチルー5- ((4-メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) -3 H-イミダゾ  $\{4$ , 5-b  $\}$  ピリジン (259mg)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.41(3H, s), 2.64(3H, s), 5.06(2H, s), 5.52(2H, s), 6.7 8-6.88(2H, m), 7.12(1H, s), 7.29-7.43(7H, m), 8.03-8.07(4H, m)

 $Mass(ESI) : m/z 559(M-H)^-$ 

### 実施例135

実施例1と同様にして、3-(4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(200mg)と(<math>4-ビニルベンゼン)スルホンアミド(135mg)から3-(4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル)-2-メチル-5-((4-ビニルベンゼン)スルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン(214mg)を白色結晶として得た。

 $^{1}$ H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.63(3H, s), 5.07(2H, s), 5.42(1H, d. J=9Hz), 5.51(2H, s), 5.86(1H, d. J=17Hz), 6.67-6.90(3H, m), 7.12(1H, d. J=2Hz), 7.32-7.4 3(5H, m), 7.52(2H, d. J=8Hz), 8.02-8.13(4H, m)

 $Mass(ESI) : m/z 571(M-H)^-$ 

#### 実施例136

実施例 1 と同様にして、3-(4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル)-2-メチル-3 H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(200mg) と(E)-(2-フェニルエテン)スルホンアミド(135mg)から<math>3-(4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル)-2-メチル-5-(E)-((2-フェニルエテニル)スルホニルカルバモイル)-3 H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン(212mg)を白色結晶として得た。

 $^{1}H-NMR(CDC1_{3}): 2.13(3H, s), 5.06(2H, s), 5.53(2H, s), 6.73(1H, d, J=8H)$ 

z), 6.84(1H, dd, J=2.8Hz), 7.10-7.18(2H, m), 7.32-7.43(8H, m), 7.50-7.53 (2H, m), 7.82(1H, d, J=15Hz), 8.07(1H, d, J=8Hz), 8.15(1H, d, J=8Hz) Mass(ESI) : m/z 571(M-H)

## 実施例 1 3 7

実施例 1 と同様にして、3-(4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル)-2-メチル-3 H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(<math>200mg)と 5-クロロチオフェン-2-スルホンアミド(145mg) から <math>3-(4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル)-5-((5-クロロチオフェン-2-イル)スルホニルカルバモイル)-2-メチル-3 H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン(<math>178mg)を白色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$  : 2.67(3H, s), 5.06(2H, s), 5.51(2H, s), 6.78(1H, d, J=8Hz), 6.85(1H, dd, J=2.8Hz), 6.92(1H, d, J=3Hz), 7.12(1H, d, J=2Hz), 7.32-7.42(5H, m), 7.78(1H, d, J=7Hz), 8.06(1H, d, J=8Hz), 8.10(1H, d, J=8Hz) Mass(ESI) : m/z 585(M-H)^-

## 実施例138

実施例 1 と同様にして、3-(4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(<math>200mg)と5-プロモチオフェン-2-スルホンアミド(178mg)から3-(4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル)-5-((5-プロモチオフェン-2-イル)スルホニルカルバモイル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン(227mg)を白色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$  : 2. 63(3H, s), 5. 05(2H, s), 5. 52(2H, s), 6. 80(1H, d, J=5Hz), 6. 84(1H, dd, J=2,8Hz), 7. 07(1H, d, J=7Hz), 7. 10(1H, d, J=3Hz), 7. 32-7. 42(5H, m), 7. 72(1H, d, J=3Hz), 8. 07(1H, d, J=8Hz), 8. 12(1H, d, J=8Hz) Mass(ESI) : m/z 630(M-H)^-

### 実施例139

実施例1と同様にして、3-(4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル)-

2-メチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(200mg) と1-ペンタンスルホンアミド(111mg) から3-(4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン(184mg)を白色結晶として得た。 ¹H-NMR(CDC1<sub>3</sub>): 0.87(3H, t, J=8Hz), 1.30-1.48(4H, m), 1.83-1.93(2H, m), 2.64(3H,s), 3.53(2H,t,J=8Hz), 5.04(2H,s), 5.51(2H,s), 6.74(1H,d,J=8Hz), 6.82(1H,dd,J=2,8Hz), 7.10(1H,d,J=8Hz), 7.30-7.40(5H,m), 8.10

 $Mass(ESI) : m/z 539(M-H)^-$ 

(1H, d, J=8Hz), 8.17(1H, d, J=8Hz)

## 実施例140

実施例1と同様にして、3-(2-2)-4-((2)-4)-4-((2)-4)-4-((2)-4)-4-((2)-4)-4-((2)-4)-4-((2)-4)-5-(2)-4-(2)-4-((2)-4)-4-(2)-(2)-4-(2)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 0.97-1.36(5H, m), 1.67-1.87(6H, m), 2.41(3H, s), 2.63(3 H, s), 3.74(2H, d, J=7Hz), 5.51(2H, s), 6.77(2H, s), 7.01(1H, s), 7.32(2 H, d, J=8Hz), 8.02-8.07(4H, m)

 $Mass(ESI) : m/z 565(M-H)^-$ 

## 実施例141

実施例1と同様にして、3-(2-2)-4-((2)-4)-4-((2)-4)-4-((2)-4)-4-((2)-4)-4-((2)-4)-4-((2)-4)-5-(2)-4-((2)-4)-4-(2)

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3}): 0.98-1.38(5\text{H, m}), 1.68-1.88(6\text{H, m}), 2.64(3\text{H, s}), 3.75(2\text{H, d}, J=7\text{Hz}), 5.43(1\text{H, d}, J=11\text{Hz}), 5.50(2\text{H, s}), 5.87(1\text{H, d}, J=16\text{Hz}), 6.6 9-6.78(3\text{H, m}), 7.00(1\text{H, s}), 7.53(2\text{H, d}, J=8\text{Hz}), 8.00-8.12(4\text{H, m})$   $\text{Mass}(\text{ESI}): \text{m/z} \ 577(\text{M-H})^{-}$ 

### 実施例 1 4 2

 $Mass(ESI) : m/z 577(M-H)^-$ 

## 実施例143

実施例 1 と同様にして、3-(2-2)00 ロー 4 -((2)00 ローキシルメチル)オキシ)ベンジル)-200 メチルー 31 H -

### 実施例144

実施例 1 と同様にして、3-(2-2)-4-(2)-4-(2)-4 (シクロヘキシルメチル) オキシ) ベンジル) -2-メチル-3 H-イミダゾ〔4, 5-b〕 ピリジン-5 -カルボン酸(200mg) と5-プロモチオフェン-2-スルホンアミド(175mg) から5-(5-でロモチオフェン-2-イル) スルホニルカルバモイル) -3-(2-2)-4-(2)-4

### 実施例145

実施例1と同様にして、3-(2-2)-4-((3)-4)-((3)-

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 0.88(3H, t, J=8Hz), 0.96-1.48(9H, m), 1.68-1.92(8H, m), 2.64(3H, s), 3.53(2H, t, J=8Hz), 3.72(2H, d, J=7Hz), 5.46(2H, s), 6.70-6.76(2H, m), 6.78 (1H, s), 8.09(1H, d, J=8Hz), 8.16(1H, d, J=8Hz)

Mass(ESI): m/z 545(M-H)<sup>-</sup>

## 実施例146

実施例1と同様にして、3-(2-2)-4-(3) (メチルチオ) ベンジル) -2-3 (3+1) -3 (3+1

〕ピリジン(181mg) を無色結晶として得た。

 $^{1}$ H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.41(3H, s), 2.50(3H, s), 2.63(3H, s), 5.52(2H, s), 6.7 3(1H, d, J=8Hz), 7.09(1H, d, J=8Hz), 7.30-7.37(3H, m), 8.00-8.07(4H, m). Mass(ESI): m/z 499(M-1)

mp 180-181°C

## 実施例147

実施例 1 と同様にして、3-(2-2)ロロー4-(メチルチオ) ベンジル) -(2-2) 2 - メチル -(3) 3 H - イミダゾ (4, 5-b) ピリジン -(5-2) 2 - カルボン酸 (160 mg) から 3-(2-2) 2 - クロロ -(4-(3) 4 - ビニルベンゼン)スルホニルカルバモイル (3) 3 H - イミダゾ (4, 5-b) ピリジン (174 mg) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.50(3H, s), 2.64(3H, s), 5.44(1H, d, J=11Hz), 5.53(2H, s), 5.88(1H, d, J=18Hz), 6.57(1H, d, J=8Hz), 6.71(2H, dd, J=18,11Hz), 7.08(1H, dd, J=8,2Hz), 7.32(1H, d, J=2Hz), 7.54(2H, d, J=8Hz), 8.00-8.14(4H, m).

Mass(ESI) : m/z 513(M+1).

mp 197-198°C

#### 実施例148

 $^{1}$ H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.48(3H, s), 2.63(3H, s), 5.53(2H, s), 6.67(1H, d, J=8Hz), 7.06(1H, dd, J=8,1Hz), 7.14(1H, d, J=15Hz), 7.23-7.33(1H, overlapped with H<sub>2</sub>0), 7.36-7.47(3H, m), 7.50-7.59(2H, m), 7.81(1H, d, J=15Hz), 8.0 9(1H, d, J=8Hz), 8.17(1H, d, J=8Hz), 10.01(1H, br s).

Mass(ESI) : m/z 513(M+1).

mp 175-176°C

### 実施例149

実施例 1 と同様にして、3-(2-2) に 1 に

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.40(3H, s), 2.65(3H, s), 5.53(2H, s), 6.73(1H, d, J=8H<sub>z</sub>), 6.95(1H, d, J=5H<sub>z</sub>), 7.08(1H, dd, J=8, 2H<sub>z</sub>), 7.31(1H, d, J=2H<sub>z</sub>), 7.77(1H, d, J=5H<sub>z</sub>), 7.70(1H, d, J=8H<sub>z</sub>), 8.12(1H, d, J=8H<sub>z</sub>).

Mass(ESI) : m/z 528(M+1).

mp 170-171°C

### 実施例150

実施例 1 と同様にして、3-(2-2) に 1 に

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>): 2.49(3H, s), 2.65(3H, s), 5.52(2H, s), 6.73(1H, d, J=8Hz), 7.02-7.13(2H, m), 7.31(1H, br s), 7.72(1H, d, J=5Hz), 8.08(1H, d, J=8Hz), 8.12(1H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/z 572(M+1).

mp 169-170°C

#### 実施例151

実施例1と同様にして、3-(2-2)000-4-(メチルチオ)ベンジル)ー 2-メチル-3H-イミダゾ [4,5-b] ピリジン-5-カルボン酸(160mg)

から3-(2-2)00-4-(メチルチオ)ベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)-3 H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン (169mg) を無色結晶として得た。

 $^{1}$ H-NMR(CDC1 $_{3}$ ): 0.90(3H, t, J=8Hz), 1.26-1.49(4H, m), 1.81-1.95(2H, m), 2.47(3H, s), 2.64(3H, s), 3.50-3.60(2H, m), 5.52(2H, s), 6.70(1H, d, J=8Hz), 7.05(1H, dd, J=8.1Hz), 7.30(1H, d, J=1Hz), 8.12(1H, d, J=8Hz), 8.1 9(1H, d, J=8Hz), 9.81(1H, br s).

Mass(ESI) : m/z 481(M+1).

mp 184-185℃

### 実施例152

実施例 1 と同様にして、3-(2-2) ロロー 4-(x+2) カルボニル)ベンジル) -2-x チルー 3 Hーイミダゾ〔4, 5-b〕 ピリジンー5- カルボン酸(150mg)と(4-x チルベンゼン)スルホンアミド(103mg)から3-(2-2) ロー 4-(x+2) カルボニル)ベンジル) -2-x チルー5-(4-x) チルベンゼン)スルホニルカルバモイル) -3 Hーイミダゾ〔4, 5-b〕 ピリジン(173mg)を白色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$  : 1.40(3H, t, J=7Hz), 2.42(3H, s), 2.59(3H, s), 4.39(2H, q, J=7Hz), 5.63(2H, s), 6.70(1H, d, J=8Hz), 7.27-7.33(2H, m), 7.83(1H, d, J=8Hz), 8.00-8.07(5H, m)

 $Mass(ESI) : m/z 525(M-H)^-$ 

## 実施例153

実施例 1 と同様にして、3-(2-2)ロロー4-(x) キシカルボニル)ベンジル)-2-x チルー3 Hーイミダゾ [4,5-b] ピリジン-5- カルボン酸 (200mg) と (4-ビニルベンゼン) スルホンアミド(147mg) から3-(2-2) ロー4-(x) キシカルボニル)ベンジル)-2-x チルー5-(4-ビニルベンゼン) スルホニルカルバモイル)-3 Hーイミダゾ [4,5-b] ピリジン (212mg) を白色結晶として得た。

 $^{1}$ H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.40(3H, t. J=7Hz), 2.59(3H, s), 4.40(2H, q. J=7Hz), 5.43(1H, d. J=9Hz), 5.64(2H, s), 5.88(1H, d. J=16Hz), 6.68-6.77(2H, m), 7.52(1H, d. J=8Hz), 7.83(1H, dd. J=2.8Hz), 8.05-8.16(5H, m)

 $Mass(ESI) : m/z 537(M-H)^-$ 

### 実施例154

実施例 1 と同様にして、3-(2-2) ロロー4-(x+2) ルボニル)ベンジル)-2-x チルー3 Hーイミダゾ〔4, 5-b〕 ピリジン-5- カルボン酸(200mg)と(E)-(2- フェニルエテン)スルホンアミド(147mg)から3- (2- クロロー4-(x+2) カルボニル)ベンジル)-2- メチル-5-(E) -((2- フェニルエテニル)スルホニルカルバモイル)-3 H- イミダゾ〔4 , 5-b〕 ピリジン(237mg)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 11.38(3H, t. J=7Hz). 2.60(3H, s). 4.37(2H, q. J=7Hz). 5 .65(2H, s). 6.65(1H, d. J=8Hz). 7.14(1H, d. J=15Hz). 7.36-7.53(5H, m). 7 .77- 7.85(2H, m). 8.12-8.20(3H, m)

 $Mass(ESI) : m/z 537(M-H)^-$ 

### 実施例 1 5 5

実施例 1 と同様にして、3-(2-2)ロロー4-(x) キシカルボニル)ベンジル)-2-x チルー3 Hーイミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5- カルボン酸 (200mg) と5- クロロチオフェン-2- スルホンアミド(159mg) から3-(2-2) クロロー4-(x) キシカルボニル)ベンジル)-5-((5-2) ロロチオフェン-2- イル)スルホニルカルバモイル)-2- メチル-3 H- イミダゾ [4, 5-b] ピリジン (210mg) を白色結晶として得た。

 $^{1}$ H-NMR(CDC1<sub>3</sub>): 1.39(3H, t, J=7Hz), 2.60(3H, s), 4.38(2H, q, J=7Hz), 5.62(2H, s), 6.70(1H, d, J=8Hz), 6.93(1H, d, J=3Hz), 7.26(1H, s), 7.73(1H, d, J=4Hz), 7.83(1H, dd, J=2.8Hz), 8.11-8.17(3H, m)

 $Mass(ESI) : m/z 551(M-H)^-$ 

実施例 1 5 6

WO 99/00372

実施例 1 と同様にして、3-(2-2) に 1 に

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.19(3H, t. J=7Hz), 2.62(3H, s), 4.38(2H, q, J=8Hz), 5. 63(2H, s), 6.71(1H, d. J=8Hz), 7.07(1H, d. J=4Hz), 7.71(1H, d. J=3Hz), 7.83(1H, dd. J=2.8Hz), 8.09-8.15(3H, m).

 $Mass(ESI) : m/z 597(M-H)^{-}$ 

## 実施例 1 5 7

実施例 1 と同様にして、3-(2-2) ロロー 4-(x+2) カルボニル)ベンジル) -2-x チルー 3 Hーイミダゾ  $\{4,5-b\}$  ピリジンー5- カルボン酸 (200 mg) と 1-ペンタンスルホンアミド(12 lmg) から 3-(2-2) ロロー 4-(x+2) カルボニル)ベンジル) -2-x チルー5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル) -3 Hーイミダゾ  $\{4,5-b\}$  ピリジン (197 mg) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 0.88(3H. t. J=7Hz). 1.27-1.47(7H. m). 1.82-1.92(2H. m). 2.60(3H, s). 3.53(2H. t. J=8Hz). 4.38(2H. q. J=7Hz). 5.62(2H. s). 6.67(1H. d. J=8Hz). 7.83(1H. dd. J=2.8Hz). 8.14-8.24(3H. m)

 $Mass(ESI) : m/z 505(M-H)^-$ 

### 実施例158

実施例 1 と同様にして、3-(2-2) ロロー4-((7) エールオキシ)メチル)ベンジル)-2- メチル-3 H- イミダゾ〔4, 5- b〕 ピリジン-5- カルボン酸(200mg) と (4- メチルベンゼン) スルホンアミド(127mg) から3-(2-2) -2 ロロー4-((7) エールオキシ)メチル)ベンジル)-2- メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル〕-3 H- イミダゾ〔4, 5-

b] ピリジン(182mg) を淡黄色結晶として得た。

 $^{1}$ H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 2.38(s, 3H), 2.48(s, 3H), 5.12(s, 2H), 5.83 (s, 3H), 6.76(d, J=8Hz, 1H), 6.90-7.04(m, 3H), 7.24-7.38(m, 3H), 7.42(d, J=8Hz, 2H), 7.66(s, 1H), 7.83-7.95(m, 3H), 8.14(d, J=8Hz, 1H) MS(ESI) : m/e 559(M-H).

### 実施例159

実施例 1 と同様にして、3-(2-2) ロロー 4-((7) エールオキシ)メチル)ベンジル) -2- メチルー 3 H - イミダゾ〔4, 5- b〕 ピリジン-5- カルボン酸(200mg) と(4- ビニルベンゼン)スルホンアミド(135mg) から 3-(2-2) -2 ロロー 4-((7) エールオキシ)メチル)ベンジル)-2- メチルー5- 〔(4- ビニルベンゼン)スルホニルカルバモイル〕-3 H - イミダゾ〔4, 5- b〕 ピリジン(135mg)を淡黄色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR} \ (300\text{MHz}, \ DMSO-d_{6}) \ \delta \ : \ 2.46(\text{s}, \ 3\text{H}), \ 5.11(\text{s}, \ 2\text{H}), \ 5.46(\text{d}, \ J=11\text{Hz}, \ 1\text{H}), \ 5.83(\text{s}, \ 2\text{H}), \ 6.01(\text{d}, \ J=18\text{Hz}, \ 1\text{H}), \ 6.74(\text{d}, \ J=8\text{Hz}, \ 1\text{H}), \ 6.81(\text{dd}, \ J=11, \ 18\text{Hz}, \ 1\text{H}), \ 6.90-7.03(\text{m}, \ 3\text{H}), \ 7.24-7.36(\text{m}, \ 3\text{H}), \ 7.64-7.75(\text{m}, \ 3\text{H}), \ 7.90(\text{d}, \ J=8\text{Hz}, \ 1\text{H}), \ 7.98(\text{d}, \ J=8\text{Hz}, \ 2\text{H}), \ 8.13(\text{d}, \ J=8\text{Hz}, \ 1\text{H})$ 

MS(ESI) : m/e 571(M-H).

## 実施例160

 $^{1}\text{H-NMR}$  (300MHz, DMS0-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 2.46(s, 3H), 5.60(s, 2H), 5.84(s, 2H), 6.68 (d, J=8Hz, 1H), 6.90-7.02(m, 3H), 7.24-7.36(m, 3H), 7.40-7.59(m, 4H), 7.66(s-like, 2H), 7.73-7.82(m, 2H), 7.98(d, J=8Hz, 1H), 8.18(d, J=8Hz, 1H)

MS(ESI): m/e 571(M-H).

### 実施例 1 6 1

実施例 1 と同様にして、3-(2-2) ロロー 4-((7) エニルオキシ)メチル)ベンジル)-2- メチルー3 H - イミダゾ〔4, 5- b〕 ピリジン-5- カルボン酸(200mg) と5- クロロチオフェン-2- スルホンアミド(178mg) から3-(2-2) ロロー 4-((7) エニルオキシ)メチル)ベンジル)-5-[(5-2) ロロチオフェン-2- イル)スルホニルカルバモイル〕-2- メチル-3 H - イミダゾ〔4, 5- b〕 ピリジン(120mg) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 2.45(s, 3H), 5.61(s, 2H), 5.83(s, 2H), 6.70 (d, J=8Hz, 1H), 6.90-7.02(m, 3H), 7.24-7.35(m, 4H), 7.65(s, 1H), 7.76(d, J=4Hz, 1H), 7.97(d, J=8Hz, 1H), 8.18(d, J=8Hz, 1H)

MS(ESI) : m/e 585,587.

### 実施例 1 6 2

実施例 1 と同様にして、3-(2-2)ロロー4-((7)ェニルオキシ)メチル)ベンジル)-2-メチル-3 H-イミダゾ  $\{4,5-b\}$  ピリジン-5-カルボン酸(200mg) と5-プロモチオフェン-2-スルホンアミド(178mg) から5- ((5-プロモチオフェン-2-イル) スルホニルカルバモイル]-3-(2-クロロ-4-((7)ェニルオキシ)メチル)ベンジル)-2-メチル-3 H-イミダゾ  $\{4,5-b\}$  ピリジン(153mg) を淡黄色結晶として得た。

 $^{1}$ H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 2.45(s, 3H), 5.10(s, 2H), 5.81(s, 2H), 6.69 (d, J=8Hz, 1H), 6.90-7.02(m, 3H), 7.24-7.35(m, 3H), 7.39(d, J=4Hz, 1H), 7.65(s, 1H), 7.70(d, J=4Hz, 1H), 7.97(d, J=8Hz, 1H), 8.17(d, J=8Hz, 1H) MS(ESI) : m/e 629,630,633.

### 実施例 1 6 3

実施例 1 と同様にして、3-(2-2) に 2-2 に 3-(2-2) に 3-(

4-((フェニルオキシ) メチル) ベンジル) <math>-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル) -3 H-イミダゾ〔4, 5-b〕 ピリジン(180mg) を淡黄色結晶として得た。

 $^{1}$ H-NMR (300MHz. DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 0.80(t, J=7.5Hz, 3H), 1.17-1.43(m, 4H). 1.6 3-1.77(m, 2H), 2.48(s, 3H), 3.53(t, J=7.5Hz, 2H), 5.51(s, 2H), 5.83(s, 2 H), 6.74(d, J=8Hz, 1H), 6.90-7.04(m, 3H), 7.23-7.48(m, 3H), 7.65(s, 1H), 8.02(d, J=8Hz, 1H), 8.20(d, J=8Hz, 1H)

MS(ESI) : m/e 539(M-1).

## 実施例 1 6 4

実施例1と同様にして、3-(2-2)000-4-(ジメチルアミノメチル)ベンジル) -2-メチルー3 H-イミダゾ[4,5-b] ピリジン-5-カルボン酸(115mg) と (4-メチルベンゼン) スルホンアミド(83mg)から3- [2-2)000-4-(ジメチルアミノメチル) ベンジル[-2-メチルー5- [(4-メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル[-3] H-イミダゾ[4,5-b] ピリジン(80mg)を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 2.34(s, 3H), 2.40(s, 6H), 2.46(s, 3H), 3.78 (s, 2H), 5.70(s, 2H), 6.60(d, J=8Hz, 1H), 7.23(d, J=8Hz, 1H), 7.30(d, J=8Hz, 2H), 7.60(s, 1H), 7.80(d, J=8Hz, 1H), 7.93(d, J=8Hz, 1H), 8.03(d, J=8Hz, 1H)

MS(ESI): m/e 512(M+H).

### 実施例165

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 2.39(s, 3H), 2.45(s, 3H), 5.22(s, 2H), 5.77 (s, 2H), 6.67(d, J=8Hz, 1H), 6.98(s, 1H), 7.14(d, J=8Hz, 1H), 7.25(s, 1H), 7.40(d, J=8Hz, 2H), 7.48(s, 1H), 7.84-7.93(m, 4H), 8.10(d, J=8Hz, 1H) MS(ESI) : m/e 533(M-H).

## 実施例 1 6 6

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.43(br peak, 2H), 1.55(br peak, 4H), 2.34(s, 3H), 2.46(s, 3H), 2.66(br peak, 4H), 3.79(br peak, 2H), 5.69(s, 2H), 6.56(d, J=8Hz, 1H), 7.23(d, J=8Hz, 1H), 7.29(d, J=8Hz, 2H), 7.58(s, 1H), 7.80(d, J=8Hz, 2H), 7.90(d, J=8Hz, 1H), 8.03(d, J=8Hz, 1H)

MS(ESI) : m/e 552.2(M+H).

## 実施例 1 6 7

実施例1と同様にして、3-(2-2)-4-(7) (フェニルチオメチル) ベンジル) -2- メチル-3 H- イミダゾ〔4, 5- b〕 ピリジン-5- カルボン酸(175 m g)と(4- メチルベンゼン)スルホンアミド(107 m g)から3- (2-2 つロロ-4-(7 エニルチオメチル)ベンジル〕-2- メチル-5- 〔(4- メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル〕-3 H- イミダゾ〔4, 5- b〕 ピリジン(119 m g)を淡黄色結晶として得た。

 $^{1}$ H-NMR (300MHz, DMS0-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 2.38(s, 3H), 2.41(s, 3H), 4.24(s, 2H), 5.79 (s, 2H), 6.68(d, J=8Hz, 1H), 7.12-7.35(m, 6H), 7.43(d, J=8Hz, 1H), 7.54(s, 1H), 7.85-7.98(m, 3H), 8.13(d, J=8Hz, 1H)

Mass (ESI) m/e 575.0 (M-H)

## 実施例168

実施例 1 と同様にして、3-(4-((ベンジルオキシ) メチル) - 2-クロロベンジル) - 2-メチル- <math>3 H - 1

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 2.38(s, 3H), 2.46(s, 3H), 4.53(s, 4H), 5.82 (s, 2H), 6.73(d, J=8Hz, 1H), 7.20-7.38(m, 6H), 7.42(d, J=8Hz, 2H), 7.56(s, 1H), 7.85-7.94(m, 3H), 8.13(d, J=8Hz, 1H)

Mass (ESI) m/e 573 (M-H)

## 実施例169

実施例 1 と同様にして、3-(4-(ベンズイミダゾール-2-イル)-2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ(4,5-b) ピリジン-5-カルボン酸(<math>200mg)と(4-メチルベンゼン)スルホンアミド(124mg)から3-(4-(ベンズイミダゾール-2-イル)-2-クロロベンジル)-2-メチル-5-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ(<math>4,5-b)ピリジンを淡黄色結晶(140mg)として得た。  $^1$ H-NMR(300MHz、DMSO- $d_{\mathfrak{g}}$ )る:2.34(s、3H)、2.50(s、3H)、5.90(s、2H)、6.98(d、3H)、7.20-7.30(m、3H)、7.38(d、3HHz、3H)、7.57-7.69(m、3H)、3H)、3HHz、3H)、3HHz、3H)、3HHz、3H)、3HHz、3H)、3HHz (3H)、3H)、3HHz (3H)、3HHz (3H)、3H)、3HHz (3H)、3HHz (3HHz (3HHz) (3HHz)

## 実施例170

実施例 1 と同様にして、2-メチル-3-〔4-(1-メチルベンズイミダゾ -ル-2-イル)-2-クロロベンジル]-3H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸 (200mg)と (4-メチルベンゼン)スルホンアミド (120mg)から2-メチル-5-〔(4-メチルベンゼン)スルホニルカル

バモイル] -3-[4-(1-メチルベンズイミダゾール-2-イル)] -2-クロロベンジル] -3H-イミダゾ[4,5-b] ピリジンを淡黄色結晶(81mg) として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}$  (300MHz. DMS0-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 2.37(s, 3H), 2.53(s, 3H), 3.89(s, 3H), 5.94 (s, 2H), 6.90(d, J=8Hz, 1H), 7.21-7.37(m, 3H), 7.42(d, J=8Hz, 2H), 7.65(d, J=8Hz, 1H), 7.70(d, J=8Hz, 1H), 7.78(d, J=8Hz, 1H), 7.90(d, J=8Hz, 2H), 8.09(s, 1H), 8.17(d, J=8Hz, 1H)

Mass (ESI) m/e 585 (M+H)

### 実施例171

 $^{1}\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO-d<sub>8</sub>)  $\delta$  : 1.20(t, J=7.5Hz, 3H), 2.37(s, 3H), 2.65(s, 3H), 4.53(q, J=7.5Hz, 2H), 6.10(s, 2H), 7.17(t, J=8Hz, 1H), 7.26(t, J=8Hz, 1H), 7.42(d, J=8Hz, 2H), 7.53(d, J=8Hz, 1H), 7.60(d, J=8Hz, 1H), 7.87 (d, J=8Hz, 1H), 7.90(d, J=8Hz, 1H), 8.12(d, J=8Hz, 1H)

Mass (ESI) m/e 487.2 (M-H)

## 実施例172

実施例 1 と同様にして、3-(2-2) ロロー4-(5+7) エン・2-7 に ンジル)-2-3 チルー3 Hーイミダゾ〔4, 5-b〕 ピリジンー5- カルボン酸(180 mg)と1-ペンタンスルホンアミド(106 mg)から3-(2-2) クロロー4-(5+7) エン・2-7 に (1- ペンタンスルホニルカルバモイル)-3 Hーイミダゾ〔4, 5-b〕 ピリジンを淡黄色結晶(174 mg)として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 0.79(t, J=7.5Hz, 3H), 1.10-1.45(m, \_4H), 1.5 6-1.81(m, \_2H), 2.50(s, \_3H), 3.43-3.63(m, \_2H), 5.83(s, \_2H), 6.80(d, J=8Hz, \_1H), 7.13(t, J=5Hz, \_1H), 7.50(d, J=8Hz, \_1H), 7.55-7.70(m, \_2H), 7.86(s-1ike, \_1H), 8.03(d, J=8Hz, \_1H), 8.21(d, J=8Hz, \_1H)

Mass (ESI) m/e 515.2 (M-H)

## 実施例173

 $^{1}\text{H-NMR} \ (300\text{MHz}, \ DMSO-d_{6}) \ \delta \ : \ 2.37(\text{s}, \ 3\text{H}), \ 2.50(\text{s}, \ 3\text{H}), \ 5.84(\text{s}, \ 2\text{H}), \ 6.80$  (d. J=8Hz, 1H), 7.16(t, J=5Hz, 1H), 7.40(d, J=8Hz, 2H), 7.53(dd, J=8, 2Hz, 1H), 7.58-7.65(m, 2H), 7.82-7.94(m, 4H), 8.13(d, J=8Hz, 1H)

Mass (ESI) m/e 535.1 (M-H)

### 実施例174

実施例 1 と同様にして、3-(2-2)000-4-(チオフェン-2-4ル) ベンジル) -2-メチル-3 H-イミダゾ〔4, 5-b〕 ピリジン-5-カルボン酸(1 8 0 m g)と5-2 ロロチオフェン-2-スルホンアミド(1 3 9 m g)から3-(2-2 ロロー4-(チオフェン-2-4 ル)ベンジル)-5-〔(5-2 ロロチオフェン-2-4 ル)スルホニルカルバモイル〕-2-メチル-3 Hーイミダゾ〔4, 5-b〕 ピリジンを淡黄色結晶(1 9 4 m g)として得た。  $^{1}$ H-NMR(300MHz、DMSO- $_{1}$ d。3 : 2.50(s. 3H)、5.83(s. 2H)、6.75(d. 31 H)、3.15(t. 32 SHz、33 H)、3.15(d. 33 SHz、34 H)、3.15(d. 34 SHz、35 H)、3.15(d. 35 SHz、37 H)

Mass (ESI) m/e 561.0

### 実施例175

実施例 1 と同様にして、3-(2-2)-4-(5+7)-2-2-4ル)ベンジル)-2-3+2ルー3 H-4ミダゾ  $\{4,5-6\}$  ピリジン-5-2ルボン酸  $\{180mg\}$  と5-7ロモチオフェン-2-3ルボンアミド  $\{170mg\}$ から $5-\{5-7$ ロモチオフェン-2-4ル)スルホニルカルバモイル  $\}-3-(2-2)$ 0ロロ-4-(5+3)2ロロ-44の、 $\{5-6\}$ 1ピリジンを淡黄色結晶  $\{228mg\}$ 2として得た。  $\{16-3\}$ 1  $\{4,5-6\}$ 1 ピリジンを淡黄色結晶  $\{228mg\}$ 2として得た。  $\{16-3\}$ 1  $\{16-3\}$ 1  $\{16-3\}$ 2  $\{16-3\}$ 3  $\{16-3\}$ 4  $\{16-3\}$ 3  $\{16-3\}$ 4  $\{16-3\}$ 5  $\{16-3\}$ 6  $\{16-3\}$ 7  $\{16-3\}$ 7  $\{16-3\}$ 7  $\{16-3\}$ 7  $\{16-3\}$ 8  $\{16-3\}$ 9

Mass (ESI) m/e 606.7

## 実施例176

実施例 1 と同様にして、3-(2-2)-4-(5+3) で ンジル)-2-3+3 ルーイミダゾ〔4, 5-b〕 ピリジン-5-3 ルボン酸(180 mg)と((E)-(2-3) エルエテン)スルホンアミド(129 mg)から3-(2-2) ロロー4-(5+3) エン-2-4 ル)ベンジル)-2-3 メチル-5-(5) (E)-(2-3) エルエテン)スルホニルカルバモイル〕-3 H-4 (300 MHz, 300 MHz,

Mass (ESI) m/e 547.1 (M-H)

### 実施例177

実施例1と同様にして、3-(2-2)00-4-(チオフェン-2-イル)ベンジル) -2-34 チルー34 Hーイミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン

酸 (180 m g) と (4 - ビニルベンゼン) スルホンアミド (129 m g) から 3-(2-0 ロロー4 - (チオフェン-2-イル) ベンジル) - 2-メチル-5 - [(4-ビニルベンゼン) スルホニルカルバモイル] - 3 H - イミダゾ〔4,5-b] ピリジンを淡黄色結晶 (194 m g) として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz. DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 2.58(s. 3H), 5.45(d. J=11Hz. 1H), 5.83(s. 2 H), 6.01(d. J=19Hz. 1H), 6.72-6.90(m. 2H), 7.16(t. J=5Hz. 3H), 7.55(dd. J=8, 2Hz. 1H), 7.58-7.65(m. 2H), 7.69(d. J=8Hz. 1H), 7.84-7.92(m. 2H), 7.97(d. J=8Hz. 2H), 8.14(d. J=8Hz. 1H)

Mass (ESI) m/e 547.1 (M-H)

### 実施例178

 $^{1}$ H-NMR (300MHz, DMS0-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 0.79(t, J=7.5Hz, 3H), 1.14-1.41(m, 4H), 1.6 0-1.75(m, 2H), 2.51(s, 3H), 3.51(t, J=7.5Hz, 2H), 5.83(s, 2H), 6.78(d, J=8Hz, 1H), 7.18(d, J=4Hz, 1H), 7.41(dd, J=8, 2Hz, 1H), 7.50(d, J=4Hz, 1H), 7.85(d, J=2Hz, 1H), 8.01(d, J=8Hz, 1H), 8.19(d, J=8Hz, 1H)

Mass (ESI) m/e 549.0

## 実施例179

実施例 1 と同様にして、3-(2-2) ロロー4-(5-2) ロロチオフェンー 2 ーイル) ベンジル) -2- メチルー 3 1 Hーイミダゾ [4, 5-b] ピリジンー 5 ーカルボン酸 (180 mg) と (4- メチルベンゼン) スルホンアミド (111 mg) から 3-(2-2) ロロー4-(5-2) ロロチオフェンー 2- イル) ベンジル) -2- メチルー 5- [(4- メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル] ー

3 H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジンを淡黄色結晶(1 7 9 m g)として得た。 H-NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)δ:2.37(s, 3H), 2.50(s, 3H), 5.83(s, 2H), 6.78 (d, J=8Hz, 1H), 7.20(d, J=4Hz, 1H), 7.40(d, J=8Hz, 2H), 7.48(dd, J=8, 2Hz, 1H), 7.52(d, J=4Hz, 1H), 7.83-7.95(m, 4H), 8.15(d, J=8Hz, 1H) Mass (ESI) m/e 569.2

### 実施例180

 $^{1}$ H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 2.50(s, 3H), 5.82(s, 2H), 6.73(d, J=8Hz, 1H), 7.18(d, J=4Hz, 1H), 7.29(d, J=8Hz, 1H), 7.45(dd, J=8, 2Hz, 1H), 7.51(d, J=4Hz, 1H), 7.76(d, J=4Hz, 1H), 7.86(d, J=2Hz, 1H), 7.98(d, J=8Hz, 1H), 8.17(d, J=8Hz, 1H)

Mass (ESI) m/e 595.1, 597.0, 599.0

### 実施例181

実施例1と同様にして、3-(2-2)-4-(5-2)-4-(5-2)-4 (5-2)-4 (5-2)-4 (5-2)-4 (1-2

 $^{1}\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 2.50(s, 3H), 5.82(s, 2H), 6.74(d, J=8Hz, 1H)

), 7.19(d, J=4Hz, 1H), 7.38(d, J=4Hz, 1H), 7.47(dd, J=8, 2Hz, 1H), 7.51(d, J=4Hz, 1H), 7.70(d, J=4Hz, 1H), 7.87(d, J=2Hz, 1H), 7.98(d, J=8Hz, 1H), 8.18(d, J=8Hz, 1H)

Mass (ESI) m/e 639.1, 641.3, 643.5

## 実施例182

 $^{1}\text{H-NMR}$  (300MHz, DMS0-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 2.50(s, 3H), 5.84(s, 2H), 6.72(d, J=8Hz, 1H), 7.18(d, J=4Hz, 1H), 7.35-7.60(m, 6H), 7.60-7.84(m, 3H), 7.86(d, J=2Hz, 1H), 7.98(d, J=8Hz, 1H), 8.17(d, J=8Hz, 1H)

Mass (ESI) m/e 581.0, 583.2

### 実施例183

実施例 1 と同様にして、3-(2-2)ロロー4-(5-2)ロロチオフェンー 2 ーイル)ベンジル) -2-メチルー 3 H - イミダゾ〔4, 5-b〕 ピリジンー 5 ーカルボン酸(1 8 0 m g)と(4-ビニルベンゼン)スルホンアミド(1 1 8 m g)から 3-(2-2)ロロー4-(5-2)ロロチオフェンー 2-イル)ベンジル) -2-メチルー5-〔(4-ビニルベンゼン)スルホニルカルバモイル〕 -3 H - イミダゾ〔4, 5-b〕 ピリジンを淡黄色結晶(1 8 0 m g)として得た。  $^1$ H-NMR(300MHz,DMSO- $_{1}$ d。 $_{6}$ ) $\delta$  : 2. 49(s, $_{3}$ H), $_{5}$ . 46(d. $_{5}$ H1Hz, $_{5}$ H1), $_{5}$ . 83(s, $_{5}$ 2 H), $_{6}$ . 01(d, $_{5}$ 18Hz, $_{5}$ H1), $_{6}$ . 01(d, $_{5}$ 18Hz, $_{5}$ H1), $_{7}$ . 01(d, $_{5}$ 18Hz, $_{5}$ 1H1), $_{7}$ . 01(d, $_{5}$ 18Hz, $_{5}$ 1H1)

Mass (ESI) m/e 581.2

### 実施例184

実施例 1 と同様にして、3-(2-2) ロロー 4-7 ェニルベンジル) -2 、7-2 メチル -3 H -4 ミダゾ  $\{4$  、 $5-b\}$  ピリジン -5- カルボン酸(160 mg)から 3-(2-2) ロロー 4-7 ェニルベンジル) -2 、7-2 メチル -5- -(1-4) ンタンスルホニルカルバモイル) -3 H -4 ミダゾ  $\{4$  、 $5-b\}$  ピリジンを無色結晶(165 mg)として得た。

## mp 227-228°C

 $^{1}$ H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.85(3H, t, J=8Hz), 1.21-1.44(4H, m), 1.78-1.90(2H, m), 2.67(3H, s), 2.75(3H, s), 3.49-3.56(2H, m), 5.60(2H, s), 6.76(1H, d, J=8Hz), 7.33-7.47(3H, m), 7.52-7.57(2H, m), 7.70(1H, d, J=1Hz), 8.01(1H, s), 9.87(1H, br s)

Mass (ESI) m/z 523 (M-1)

## 実施例185

実施例 1 と同様にして、3-(2-2) ロロー 4-7 エニルベンジル) -2 、7-2 メチル -3 H -4 ミダゾ  $\{4$  、 $5-b\}$  ピリジン -5- カルボン酸(160 mg)から 3-(2-2) ロロー 4-7 エニルベンジル) -5-  $\{(5-2)$  ロロチオフェン -2-4 ル)スルホニルカルバモイル  $\{1,5-b\}$  ピリジンを無色結晶(177 mg)として得た。

### mp 241-242°C

 $^{1}\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>): 2.67(3H, s), 2.72(3H, s), 5.59(2H, s), 6.81(1H, d, J=8H z), 6.90(1H, d, J=5Hz), 7.35-7.49(4H, m), 7.54-7.58(2H, m), 7.67-7.72(2H, m), 7.96(1H, s)

Mass (ESI) m/z 571 (M+1)

### 実施例186

実施例 1 と同様にして、3-(2-2) ロロー4-2 エニルベンジル)-2, 7-2 ジメチル-3 H -4 ミダゾ  $\{4$ ,  $5-b\}$  ピリジン-5-3 ルボン酸(160

mg)から5-((5-)ロモチオフェン-2-イル)スルホニルカルバモイル ]-3-(2-)ロロ-4-フェニルベンジル)-2, 7-ジメチル-3 H-イミダゾ [4,5-b] ピリジンを無色結晶 (175 mg) として得た。

## mp 243-244°C

 $^{1}$ H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.67(3H, s), 2.71(3H, s), 5.59(2H, s), 6.81(1H, d, J=8Hz), 7.03(1H, d, J=5Hz), 7.35-7.49(4H, m), 7.56(2H, d, J=8Hz), 7.65(1H, d, J=5Hz), 7.71(1H, d, J=1Hz), 7.95(1H, s)

Mass (ESI) m/z 615 (M-1)

## 実施例187

実施例 1 と同様にして、3-(2-2) ロロー 4-7 ェニルベンジル) -2 、7-2 メチル -3 H -4 ミダゾ〔4 、5-b〕 ピリジン -5- カルボン酸(160 mg)から 3-(2-2) ロロー 4-7 ェニルベンジル) -2 、7-2 メチル -5- (4- ビニルベンゼン)スルホニルカルバモイル〕 -3 H -4 ミダゾ〔4 、5-b〕 ピリジンを無色結晶(180 mg)として得た。

## mp 220-221°C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.66(3H, s), 2.68(3H, s), 5.41(1H, d, J=10Hz), 5.60(2H, s), 5.83(1H, d, J=18Hz), 6.65(2H, dd, J=18, 10Hz), 6.81(1H, d, J=8Hz), 7.35-7.50(6H, m), 7.57(2H, d, J=8Hz), 7.72(1H, d, J=1Hz), 7.90(1H, s), 8.04(2H, d, J=8Hz)

Mass (ESI) m/z 555 (M-1)

## 実施例188

実施例 1 と同様にして、3-(2-2) ロロー4-(5+7) エン・2-4 ルジル]-2, 7-3 メチルー3 Hーイミダゾ[4,5-b] ピリジンー5-b ルボン酸 (160 mg) から3-(2-2) ロロー4-(5+7) エン・2-4 ルバンジル]-2, 7-3 メチルー5-(1-4) スルホニルカルバモイル]-3 Hーイミダゾ[4,5-b] ピリジンを無色結晶(165 mg) として得た。mp 220-224  $\mathbb{C}$ 

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.85(3H. t. J=8Hz). 1.20-1.44(4H. m), 1.75-1.90(2H. m), 2.65(3H. s), 2.74(3H. s), 3.47-3.56(2H. m), 5.56(2H. s), 6.73(1H. d. J=8Hz), 7.08(1H. t. J=4Hz), 7.28-7.34(2H. m). 7.40(1H. br d. J=8Hz), 7.70(1H. s), 8.01(1H. s), 9.85(1H. br s)

Mass (ESI) m/z 529 (M-1)

### 実施例189

実施例 1 と同様にして、3-[2-2-1-4-(5+7)] で ンジル]-2, 7-2 メチル-3 H-4 ミダゾ[4, 5-b] ピリジン-5- カルボン酸 (180 mg) から3-[2-2-1-4-(5+7)] で (180 mg) から3-[2-2-4-4-(5+7)] で (180 mg) から(180 mg) から(180 mg) から(180 mg) で (180 mg) から(180 mg) で (180 mg) おいだ (180 mg) として得た。

## mp 224-226°C

 $^{1}\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) : 2.39(3H, s), 2.69(3H, s), 2.68(3H, s), 5.56(2H, s), 6.7 9(1H, d, J=8Hz), 7.10(1H, t, J=4Hz), 7.20-7.38(3H, m), 7.45(1H, br d, J=8Hz), 7.72(1H, d, J=1Hz), 7.89(1H, s), 7.95-8.02(2H, m), 10.10(1H, br s) Mass (ESI) m/z 549 (M-1)

### 実施例190

実施例 1 と同様にして、3-[2-2-1]-4-(7+7)-2-1] で ンジル]-2, 7-2メチル-3 H-4 ミダゾ[4, 5-b] ピリジン-5-n ルボン酸 (180 mg) から5-[(5-7) ロモチオフェン-2-4 ルリスルホールカルバモイル]-3-[2-2 ロロ-4-(7+7) エン-2-4 ルリンジル]-2, 7-2メチル-3 H-4 ミダゾ[4, 5-b] ピリジンを無色結晶 (199 mg) として得た。

### mp 246-248°C

 $^{1}\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) : 2.66(3H. s), 2.70(3H. s), 5.55(2H. s), 6.79(1H. d. J=8H z), 7.03(1H. d. J=4Hz), 7.10(1H. t. J=4Hz), 7.33-7.36(2H. m), 7.45(1H. d.

d. J=8. 1Hz), 7.65(1H, d. J=4Hz), 7.71(1H, s), 7.94(1H, s), 10.19(1H, br s)

Mass (ESI) m/z 620 (M-1)

#### 実施例191

## mp 216-217°C

 $^{1}\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) : 2.64(3H. s), 2.72(3H, s), 5.57(2H. s), 6.72(1H. d. J=8H z), 7.08-7.11(2H. m), 7.30-7.52(8H. m), 7.71(1H. d. J=1Hz), 7.77(1H. d. J=15Hz), 7.98(1H. s), 10.06(1H. br s)

Mass (ESI) m/z 561 (M+1)

### 実施例192

### mp 220-222°C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.65(3H, s), 2.68(3H, s), 5.41(1H, d, J=11Hz), 5.56(2H, s), 5.84(1H, d, J=18Hz), 6.70(2H, dd, J=18, 11Hz), 6.79(1H, d, J=8Hz), 7.11(1H, t, J=4Hz), 7.32-7.37(2H, m), 7.42-7.48(3H, m), 7.72(1H, d, J=1Hz), 7.89(1H, s), 8.04(2H, d, J=8Hz), 10.13(1H, s)

## 実施例193

## mp 215-217°C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.86(3H, t, J=8Hz), 1.23-1.45(4H, m), 1.77-1.90(2H, m), 2.65(3H, s), 2.74(3H, s), 3.47-3.56(2H, m), 5.55(2H, s), 6.74(1H, d, J=8Hz), 6.89(1H, t, J=4Hz), 7.09(1H, d, J=4Hz), 7.31(1H, dd, J=8, 1Hz), 7.59(1H, d, J=1Hz), 8.01(1H, s), 9.82(1H, br s)

Mass (ESI) m/z 563 (M-1)

## 実施例194

## mp 240-241°C

 $^{1}\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>): 2.40(3H, s), 2.64(3H, s), 2.68(3H, s), 5.55(2H, s), 6.7 6(1H, d, J=8Hz), 6.91(1H, d, J=4Hz), 7.12(1H, d, J=4Hz), 7.23-7.37(3H, m), 7.61(1H, d, J=1Hz), 7.89(1H, s), 7.99(2H, d, J=8Hz), 10.08(1H, br s) Mass (ESI) m/z 583 (M-1)

## 実施例195

実施例1と同様にして、3-[2-クロロ-4-(5-クロロチオフェン-2]

- (4, 5-b) ピリジン- (5, 7-i) パンジル) - (5, 7-i) パンジャン - (5, 7-i) パンジャン - (5, 7-i) から - (5, 7-i) で -

### mp 252-253°C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.66(3H, s), 2.70(3H, s), 5.54(2H, s), 6.78(1H, d, J=8H z), 6.91(1H, d, J=4Hz), 7.04(1H, d, J=4Hz), 7.11(1H, d, J=4Hz), 7.33(1H, dd, J=8, 1Hz), 7.60(1H, br s), 7.67(1H, d, J=4Hz), 7.94(1H, s), 10.18(1H, br s)

Mass (ESI) m/z 654 (M-1)

### 実施例196

実施例1と同様にして、3-[2-2000-4-(5-2000+37)] 実施例1と同様にして、3-[2-2000-4-(5-2000+37)] -2, 7-20000+30000 -2, 7-20000+3000 -2, 7-20000-4-(5-2000+37) -2, 7-200000 -2, 7-200000 -2, 7-20000 -2, -

### mp 224-225°C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.64(3H, s), 2.72(3H, s), 5.55(2H, s), 6.72(1H, d, J=8Hz), 6.90(1H, d, J=4Hz), 7.09(1H, d, J=4Hz), 7.12(1H, d, J=8Hz), 7.32(1H, dd, J=8, 1Hz), 7.35-7.44(3H, m), 7.47-7.52(2H, m), 7.60(1H, d, J=1Hz), 7.77(1H, d, J=15Hz), 7.98(1H, s), 10.03(1H, br s)

Mass (ESI) m/z 595 (M-1)

### 実施例197

実施例 1 と同様にして、3-[2-2000-4-(5-2000+37)x)-2- (5-2000+37)x - (5-20000+37)x -

ンー5ーカルボン酸(180mg)から3-(2-クロロ-4-(5-クロロチオフェン-2-イル) ベンジル]-2, 7-ジメチル-5-((4-ビニルベンゼン) スルホニルカルバモイル<math>]-3H-イミダゾ(4,5-b) ピリジンを無色結晶(184mg)として得た。

## mp 217-218°C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.65(3H, s), 2.68(3H, s), 5.42(1H, d, J=11Hz), 5.55(2H, s), 5.86(1H, d, J=18Hz), 6.65-6.80(2H, m), 6.92(2H, d, J=4Hz), 7.12(1H, d, J=4Hz), 7.33(1H, dd, J=8, 1Hz), 7.28(2H, d, J=8Hz), 7.62(1H, d, J=1Hz), 7.89(1H, s), 8.05(2H, d, J=8Hz), 10.10(1H, s)

Mass (ESI) m/z 595 (M-1)

### 実施例198

#### mp 153-155℃

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.91(3H, t. J=7.5Hz). 1.25-1.48(4H, m). 1.55-1.73(2H, m). 2.42(3H, s). 2.63(3H, s). 2.94(2H, t. J=7.5Hz). 5.53(2H, s). 6.68(1H, d, J=8Hz). 7.12(1H, dd, J=8, 1Hz). 7.27-7.40(3H, m). 8.00-8.10(4H, m). Mass (ESI) m/z 557 (M+1)

### 実施例199

実施例1と同様にして、3-(4-(ベンジルチオ)-2-クロロ)ベンジル-2, 7-ジメチル-3H-イミダゾ(4,5-b)ピリジン-5-カルボン酸(180mg)から3-(4-(ベンジルチオ)-2-クロロ)ベンジル-2-メチル-5-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ(4,5-b)ピリジンを無色結晶(156mg)として得た。

mp 165-166°C

 $^{1}$ H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.42(3H, s), 2.60(3H, s), 4.15(2H, s), 5.52(2H, s), 6.6 5(1H, d, J=8Hz), 7.12(1H, dd, J=8, 1Hz), 7.21-7.36(7H, m), 7.39(1H, d, J=1Hz), 8.01-8.10(4H, m)

Mass (ESI) m/z 577 (M+1)

## 実施例200

Mass (ESI) m/e 562.1 (M+H)

### 実施例201

実施例 1 と同様にして、3-(2-2) ロロー4-x チルチオベンジル)-2-x メチルー3 Hーイミダゾ [4,5-b] ピリジンー5- カルボン酸(1 8 0 m g)から3-(2-2) ロロー4-x チルチオベンジル)-2-x チルー5- 〔(4-x チルベンゼン)スルホニルカルバモイル〕-3 Hーイミダゾ [4,5-b] ピリジンを無色結晶(1 5 6 m g)として得た。

### mp 162-163°C

 $^{1}\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) : 1.35(3H, t, J=7.5Hz), 2.42(3H, s), 2.63(3H, s), 2.97(2H, q, J=7.5Hz), 5.53(2H, s), 6.69(1H, d, J=8Hz), 7.13(1H, dd, J=8, 1Hz), 7.33(2H, d, J=8Hz), 7.39(1H, d, J=1Hz), 8.01-8.10(4H, m)

Mass (ESI) m/z 360 (M-1)

実施例202

実施例 1 と同様にして、3-(4-(N-ブチリルアミノ)-2-クロロベンジル)-2-メチル-<math>3 H-イミダゾ  $\{4,5-b\}$  ピリジン-5-カルボン酸  $(2\ 1\ 0\ m\ g)$  と (4-メチルベンゼン) スルホンアミド  $(2\ 3\ 2\ m\ g)$  から 3-(4-(N-ブチリルアミノ)-2-クロロベンジル)-2-メチル-<math>5-(4-(N-)) スルホニルカルバモイル)-3 H-イミダゾ  $\{4,5-b\}$  ピリジン  $\{2\ 2\ 5\ m\ g\}$  を無色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}$  (CDC1<sub>3</sub>): 1.00(3H, t, J=7Hz), 1.69-1.81(2H, m), 2.35(2H, t, J=7Hz), 2.42(3H, s), 2.64(3H, s), 5.51(2H, s), 6.84(1H, d, J=8Hz), 7.25(1H, d, J=7Hz), 7.33(1H, d, J=7Hz), 7.40(1H, s), 7.97-8.03(5H, m)

Mass (ESI) m/z 538 (M-H)-

mp 242-246°C

実施例203

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.40(3H. s). 2.69(3H. s). 5.57(2H. s). 6.97(1H. d. J=8H z). 7.31(2H. d. J=7Hz). 7.46-7.58(4H. m). 7.90(2H. d. J=8Hz). 7.98-8.11(4H. m)

Mass (ESI) m/z 572 (M-H)

mp 270-274°C

実施例204

実施例1と同様にして、3-(4-(N-ベンゾイル-N-メチルアミノ)-

2-クロロベンジル)-2-メチル-3 H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジンー 5-カルボン酸(225 m g)と(4-メチルベンゼン)スルホンアミド(22 1 m g)から3-(4-(N-ベンゾイル-N-メチルアミノ)-2-クロロベンジル)-2-メチル-5-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)-3 H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン(227 m g)を淡黄色粉末として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>): 2.43(3H, s), 2.53(3H, s), 3.49(3H, s), 5.52(2H, s), 6.5 4(1H, d. J=8Hz), 6.85(1H, d. J=8Hz), 7.18-7.37(8H, m), 8.03-8.10(4H, m) Mass (ESI) m/z 586 (M-H)<sup>-</sup>

## 実施例205

5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-(2-クロロー4-フェニルベンジル)-2-メチル-<math>3 H-イミダゾ [4,5-b] ピリジンナトリウム

5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル) -3-(2-クロロー4-フェニルベンジル) -2-メチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン〔1.0g)にN,N-ジメチルホルムアミド〔33m1〕を加え80℃に加熱した。溶け残った結晶を濾過後、N,N-ジメチルホルムアミド〔3m1〕で洗浄し室温で攪拌した。室温下1N NaOHを12m1添加し30分攪拌した。析出結晶を濾取しN,N-ジメチルホルムアミド/水=3/1および水で洗浄した。60℃で8時間減圧乾燥して目的物を無色結晶〔600mg〕として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.49(3H, s), 5.59(2H, s), 6.49(1H, d, J=8Hz), 7.32-7. 51(7H, m), 7.65(2H, d, J=8Hz), 7.80-7.86(3H, m), 7.94(1H, d, J=8Hz), 8.0 1(1H, d, J=8Hz)

Mass (ESI) m/z 515

### 実施例206

実施例205と同様にして、5-(4-ビニルベンゼン) スルホニルカルバモイル]-3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ <math>[4,5-b] ピリジン (1g) から5-(4-ビニルベンゼン) スル

ホニルカルバモイル] -3-(2-2) ロロー 4-2 エニルベンジル) -2-3 ルー 3 H -4 ミダゾ〔4, 5-b〕 ピリジンナトリウムを無色結晶(5 3 2 m g) として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 2.49(3H, s), 5.30(1H, d, J=10Hz), 5.59(2H, s), 5.86(1 H, d, J=17Hz), 6.50(1H, d, J=8Hz), 6.74(1H, dd, J=17, 10Hz), 7.34-7.52(6 H, m), 7.64(2H, d, J=8Hz), 7.75-7.85(3H, m), 7.93(1H, d, J=8Hz), 8.00(1H, d, J=8Hz)

Mass (ESI) m/z 541 (M-1)

mp > 300°C

実施例 2 0 7

 $^{1}\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.49(3H, s), 5.62(2H, s), 6.51(1H, d, J=8Hz), 7.08(1H, d, J=5Hz), 7.29(1H, d, J=3Hz), 7.34-7.53(4H, m), 7.67(2H, d, J=8Hz), 7.85(1H, s), 7.96(1H, d, J=8Hz), 8.01(1H, d, J=8Hz)

mp > 250°C

#### 実施例208

実施例205と同様にして、3-(4-)ロモー2ークロロベンジル)-2、7ージメチルー5ー ((4-)メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)-3 Hーイミダゾ (4,5-b) ピリジン (1g) から3-(4-) ロロベンジル)-2、7ージメチルー5ー ((4-) メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)-3 Hーイミダゾ (4,5-b) ピリジンナトリウムを無色結晶 (972 mg)として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.30(3H, s), 2.43(3H, s), 2.56(3H, s), 5.48(2H, s), 6 .35(1H, d, J=8Hz), 7.17(2H, d, J=8Hz), 7.40(1H, d, J=8Hz), 7.71(2H, d, J=8Hz), 7.83(2H, s)

mp > 250°C

### 実施例209

実施例1と同様にして、3-(4-(N-ブチリル-N-メチルアミノ)-2 -クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ [4,5-b] ピリジン-5-カルボン酸(90mg)と(4-メチルベンゼン)スルホンアミド(96mg)から3-(4-(N-ブチリル-N-メチルアミノ)-2-クロロベンジル)-2-メチル-5-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ [4,5-b] ピリジン(58mg)を淡黄色粉末として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3}): 0.87(3\text{H. t.} J=7\text{Hz}), 1.56-1.69(2\text{H. m}), 2.12(2\text{H. br}), 2.43(3\text{H. s}), 2.63(3\text{H. s}), 3.27(3\text{H. s}), 5.61(2\text{H. s}), 6.68(1\text{H. d.} J=8\text{Hz}), 7.03(1\text{H. dd.} J=8, 2\text{Hz}), 7.30-7.39(3\text{H. m}), 8.04-8.13(4\text{H. m}), 10.09(1\text{H. s})$   $\text{Mass}(\text{ESI}): \text{m/z} 552(\text{M-H})^{-}$ 

### 実施例210

実施例1と同様にして、3-(2-2)-4-(N-(n-2)-4) アミノ) ベンジル) -2-3 チルー3 Hーイミダゾ [4, 5-b] ピリジンー5- カルボン酸(170mg) と (4-3) チルベンゼン) スルホンアミド(188mg) から3-(2-2) ロロー4-(N-(n-2) テルベンチル) アミノ) ベンジル) -2-3 チルー5- ((4-3) チルベンゼン) スルホニルカルバモイル) -3 Hーイミダゾ [4, 5-b] ピリジン(189mg) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 0.91(3H, t, J=7Hz), 1.34-1.42(4H, m), 1.57-1.62(2H, m), 2.42(3H, s), 2.66(3H, s), 3.05-3.13(2H, m), 3.83(1H, br), 5.45(2H, s), 6.48(1H, dd, J=8, 2Hz), 6.65(1H, d, J=2Hz), 6.79(1H, d, J=8Hz), 7.33(2H, d, J=8Hz), 7.97-8.05(4H, m), 10.14(1H, s)

 $Mass(ESI) : m/z 538(M-H)^-$ 

mp 222-223°C

### 実施例 2 1 1

実施例 1 と同様にして、3-(2-2) ロロー 4-(N-3) チルーNー(n-2) ンチル) アミノ) ベンジル) -2-3 チルー3 Hーイミダゾ [4,5-b] ピリジン-5- カルボン酸(45mg)と(4- メチルベンゼン)スルホンアミド(48mg)から3-(2-2) ロロー4-(N-3) チルーNー(n-2) アミノ)ベンジル) -2- メチルー5-((4-3) チルベンセン)スルホニルカルバモイル) -3 Hーイミダゾ [4,5-b] ピリジン(12mg)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 0.90(3H, t, J=7Hz). 1.15-1.45(4H, m), 1.55-1.65(2H, m), 2.42(3H, s), 2.67(3H, s), 2.94(3H, s), 5.47(2H, s), 6.53(1H, d, J=8Hz), 6.70(1H, s), 6.81(1H, d, J=8Hz), 7.27-7.35(2H, m), 7.98-8.04(4H, m), 10. 18(1H, s)

 $Mass(ESI) : m/z 552(M-H)^-$ 

mp 175-177°C

### 実施例212

実施例 1 と同様にして、3-(4-(N-ベンゼンスルホニルアミノ)-2-クロロベンジル)-2-メチル-<math>3 H-イミダゾ [4,5-b] ピリジン-5-カルボン酸(165mg) と (4-メチルベンゼン) スルホンアミド(155mg) から 3-(4-(N-ベンゼンスルホニルアミノ)-2-クロロベンジル)-2-メチル-<math>5-((4-メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル)-3 H-イミダゾ [4,5-b] ピリジン(157mg) を無色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{DMSO-d_6})$  : 2.37(3H, s), 2.39(3H, s), 5.70(2H, s), 6.72(1H, d, J=8Hz), 7.00(1H, d, J=8Hz), 7.24(1H, s), 7.42(2H, d, J=8Hz), 7.55-7.65(3H, m), 7.77(2H, d, J=8Hz), 7.83-7.92(3H, m), 8.09(1H, d, J=8Hz)

 $Mass(ESI) : m/z 608(M-H)^-$ 

mp 234-236°C

実施例213

実施例 1 と同様にして、3-(2-2) ロロー 4-(4) プロポキシルカルボニル) ベンジル) -2- メチルー 3 H - 4 H - 4 H - 4 H - 4 H - 4 H - 4 H - 4 H - 4 H - 4 H - 4 H - 4 H - H - 4 H -

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$ : 1.36(3H, s), 1.38(3H, s), 2.42(3H, s), 2.59(3H, s), 5. 20-5.32(1H, m), 5.64(2H, s), 6.71(1H, d, J=8Hz), 7.33(2H, d, J=8Hz), 7.8 5(1H, dd, J=8, 2Hz), 8.02-8.16(5H, m), 10.07(1H, s)

 $Mass(ESI) : m/z 539(M-H)^{-}$ 

mp 199-201°C

## 実施例214

実施例 1 と同様にして、3-(2-2) ロロー4-(2) ロヘキシルオキシカルボニル)ベンジル)-2- メチル-3 H- イミダゾ [4,5-b] ピリジン-5 - カルボン酸(289mg) と (4- メチルベンゼン)スルホンアミド(231mg) から 3-(2-2) ロロー4-(2) ロヘキシルオキシカルボニル)ベンジル)-2- メチル-5-(4- メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)-3 H- イミダゾ [4,5-b] ピリジン(312mg) を無色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3}): 1.32-1.65(6\text{H, m}), 1.78(2\text{H, br s}), 1.92(2\text{H, br s}), 2.42$  (3H. s), 2.59(3H. s), 4.99-5.06(1H. m), 5.64(2H. s), 6.71(1H. d. J=8Hz), 7.73(2H. d. J=8Hz), 7.86(1H. d. J=8Hz), 8.02-8.16(5H. m), 10.09(1H. s) Mass(ESI): m/z 579(M-H)

### 実施例 2 1 5

実施例 1 と同様にして、3-(2-2) ロロー4-(3-2) エニルウレイド)ベンジル)-2-3 チルー 3 Hーイミダゾ [4,5-b] ピリジン-5-2 ルボン酸(207mg) と (4-3) チルベンゼン)スルホンアミド(244mg) から3-(2-2) ロロー4-(3-2) エニルウレイド)ベンジル)-2-3 チルー5-(4-3)

チルベンゼン) スルホニルカルバモイル) -3H-イミダゾ [4,5-b]ピリジン(60mg)を無色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$  : 2.38(3H, s), 2.68(3H, s), 5.52(2H, s), 6.93(1H, d, J=8 Hz), 7.05(1H, t, J=7Hz), 7.22(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.27-7.33(4H, m), 7.42(2H, d, J=8Hz), 7.87(1H, d, J=2Hz), 7.98-8.02(5H, m), 8.28(1H, s)

Mass(ESI) : m/z 587(M-H)

# 実施例216

実施例 1 と同様にして、3-[2-2000-4-7013+2)ベンジル] -2-3メチル-3 H-4 ミダゾ [4,5-b] ピリジン-5-カルボン酸(200mg) から 3-[2-2000-4-7013+2)ベンジル] -2-メチル-5-[(4-メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル] -3 H-4 ミダゾ [4,5-b] ピリジン(213mg) を無色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$ : 1.04(3H, t, J=7Hz), 1.74-1.88(2H, m), 2.42(3H, s), 2.6 3(3H, s), 3.93(2H, t, J=7Hz), 5.51(2H, s), 6.78(2H, s), 7.02(1H, s), 7.3 2(1H, s), 7.35(1H, s), 8.00-8.10(4H, m), 10.12(1H, br s)

Mass(ESI) : m/z 511(M-1)

mp 144-146°C

## 実施例217

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3}): 0.93(3\text{H. t. J=7Hz}). 1.30-1.50(6\text{H. m}). 1.73-1.85(2\text{H. m}). 2.42(3\text{H. s}). 2.64(3\text{H. s}). 3.95(2\text{H. t. J=7Hz}). 5.51(2\text{H. s}). 6.78(2\text{H. s}). 7.02(1\text{H. s}). 7.32(1\text{H. s}). 7.35(1\text{H. s}). 8.00-8.10(4\text{H. m}). 10.12(1\text{H. br s}). Mass(ESI): m/z 539(M-1)$ 

\_WO 99/00372

mp 162-163°C

#### 実施例218

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$ : 1.42(3H, t, J=7.5Hz), 2.43(3H, s), 2.64(3H, s), 4.04(2 H, q, J=7Hz), 5.51(2H, s), 6.78(1H, s), 6.79(1H, s), 7.02(1H, br s), 7.3 4(1H, d, J=8Hz), 8.00-8.09(4H, m), 10.11(1H, br s)

Mass(ESI) : m/z 497(M-1)

mp 190-191°C

## 実施例219

実施例 1 と同様にして、3-[2-2000-4-(2-3)] で 2-3 と 2-3 と 3-[2-2000-4-(2-3)] で 2-3 と 4 と 3 と 4

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.43(3H, s), 2.64(3H, s), 3.46(3H, s), 3.70-3.80(2H, m), 4.08-4.18(2H, m), 5.52(2H, s), 6.74-6.87(2H, m), 7.07(1H, br s), 7.35 (2H, d, J=8Hz), 7.99-8.10(4H, m)

Mass(ESI) : m/z 527(M-1)

mp 156-158°C

#### 実施例220

実施例 1 と同様にして、3-[2-2000-4-[(チオフェン-2-4ル)]メチルオキシ] ベンジル] -2-メチル-3 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-カルボン酸(180mg) から3-[2-2000-4-[(チオフェン-2-4)]

ル) メチルオキシ] ベンジル] -2-メチル-5-[ (4-メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル] -3 H-イミダブ [4, 5-b] ピリジン(215mg) を無色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$ : 2.42(3H, s), 2.64(3H, s), 5.23(2H, s), 5.52(2H, s), 6.81(1H, d, J=8Hz), 6.88(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.02(1H, dd, J=5, 3Hz), 7.10-7, 14(2H, m), 7.30-7.36(3H, m), 8.00-8.10(4H, m), 10.09(1H, br s)

Mass(ESI) : m/z 565(M-1)

mp 184-185°C

#### 実施例221

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$ : 2.42(3H, s), 2.64(3H, s), 5.08(2H, s), 5.52(2H, s), 6.81(1H, d, J=8Hz), 6.87(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.11(1H, d, J=2Hz), 7.14(1H, b) r d, J=5Hz), 7.28-7.39(4H, m), 8.00-8.09(4H, d, J=8Hz)

Mass(ESI) : m/z 565(M-1)

mp 198-200°C

### 実施例222

実施例 1 と同様にして、3-(2-2) ロロー4-7 エニルエチニル)ベンジルー2, 7-3 メチルー3 Hーイミダゾ [4, 5-b] ピリジンー5- カルボン酸 (125mg) から3-(2-2) ロロー4-7 エニルエチニル)ベンジルー2, 7-3 メチルー5-[(4-3) チルベンゼン)スルホニルカルバモイル]-3 Hーイミダゾ [4, 5-b] ピリジン(123mg) を無色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3})$ : 2.39(3H, s), 2.62(3H, s), 2.69(3H, s), 5.58(2H, s), 6.7

0(1H, br d, J=8Hz). 7.12(1H, dd. J=8. 1Hz). 7.23-7.43(6H, m). 7.48-7.58(2H, m). 7.65(1H, br s). 7.91(1H, br s). 8.00-8.01(2H, m). 10.10(1H, br s). Mass(ESI) : m/z 567(M-1)

mp 221-222°C

#### 実施例 2 2 3

実施例 1 と同様にして、3-[2-2-1-4-(92-4-1)] (タクロペンチルメチルオキシ) ベンジルー2-メチルー3 Hーイミダゾ [4,5-b] ピリジンー5-カルボン酸(69mg)から3-[2-2-1-4-(92-4-1)] ベンジル]-2-メチルー5-[(4-メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル]-3 Hーイミダゾ [4,5-b] ピリジン(66mg)を無色結晶として得た。  $^1$ H-NMR(CDC1 $_3$ ): 1.36-1.44(2H,m), 1.50-1.71(3H,m), 1.75-1.91(2H,m), 2.35(1H,m), 2.42(3H,s), 2.64(3H,s), 3.83(2H,d,J=5Hz), 5.51(2H,s), 6.78(2H,s), 6.02(1H,brs), 7.33(2H,d,J=8Hz), 7.98-8.10(4H,m)

Mass(ESI) : m/z 551(M-1) mp 177-178°C

# 実施例224

実施例 1 と同様にして、3-(2-2) ロロー4-7 エニルエチニル)ベンジルー 2, 7-3 メチルー 3 Hーイミダゾ [4, 5-b] ピリジンー5- カルボン酸 (200 mg) から 3-(2-2) ロロー4-7 エニルエチニル)ベンジルー 2, 7-3 メチルー 5-(1-3) ペンタンスルホニルカルバモイル)-3 Hーイミダゾ [4, 5-b] ピリジン(204 mg) を無色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3}): 0.86(3\text{H, t. J=8Hz}), 1.25-1.48(4\text{H, m}), 1.81-1.96(2\text{H, m})$  , 2.62(3H, s), 2.75(3H, s), 3.49-3.61(2H, m), 5.57(2H, s), 6.65(1H, d, J=8Hz), 7.29-7.41(4H, m), 7.48-7.56(2H, m), 7.65(1H, br s), 8.03(1H, s), 9.85(1H, br s)

Mass(ESI) : m/z 547(M-1)

mp 201-203°C

## 実施例 2 2 5

実施例 1 と同様にして、3-(2-2) ロロー4-(1-4) キシニル)ベンジルー 2-3 チルー 3 Hーイミダゾ [4 , 5-b] ピリジンー 5-3 ルボン酸 (400 mg) から 3-(2-2) ロロー 4-(1-4) キシニル)ベンジルー 2-3 チルー 5-(N-(4-3) チルフェニルスルフォニル)カルバモイルー 3 Hーイミダゾ [4] , 5-b] ピリジン (448 mg) を無色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_{3}): 0.95(3\text{H, t. J=6Hz}), 1.40-1.65(4\text{H}), 2.35-2.48(5\text{H}), 2.60$  (3H. s), 5.57(2H, s), 6.65(1H, d, J=8Hz), 7.22(1H, d, J=8Hz), 7.34(2H, d, J=8Hz), 7.52(1H, s), 8.02-8.12(4H)

mp 175-176°C

#### 実施例 2 2 6

実施例 1 と同様にして、3-(2-2) ロロー4-(2) ロローキシルメチルオキシ) ベンジル) -2, 7-2 メチルー3 Hーイミダゾ [4, 5-b] ピリジンー5-3 ルボン酸(254mg) と1-3 ペンタンスルホンアミド(135mg) から3-(2-2) クロロー4-(2) クロヘキシルメチルオキシ) ベンジル) -2, 7-2 メチルー5-((1-3) クロヘキシルメチルカルバモイル) -3 Hーイミダゾ [4, 5-b] ピリジン(240mg) を無色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}(\text{CDC1}_{3})$ : 0.89(3H, t, J=7Hz), 0.96-1.93(17H, m), 2.64(3H, s), 2.73(3H, s), 3.55(2H, m), 3.72(2H, d, J=7Hz), 5.48(2H, s), 6.71(2H, br s), 6.98(1H, d, J=1Hz), 7.99(1H, s)

Mass(ESI) : m/z 559(M-1)

#### 実施例227

実施例 1 と同様にして、3-(2-2) ロロー4-(2) ロヘキシルメチルオキシ) ベンジル) -2, 7-2 メチル-3 H-4 ミダゾ〔4, 5-b〕 ピリジンー5-2 ルボン酸(247 mg)と(4-2 チルベンゼン)スルホンアミド(14 8 mg)から3-(2-2) ロロー4-(2) ロヘキシルメチルオキシ)ベンジル)-2, 7-2 メチル-5-〔(4-2) チルベンゼン)スルホニルカルバモイル

]-3H-イミダゾ [4,5-b] ピリジン (252mg) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDC1<sub>3</sub>):0.98-1.87(11H, m), 2.42(3H, s), 2.62(3H, s), 2.66(3H, s), 3.74(2H, d, J=7Hz), 5.49 (2H, s), 6.71(2H, br s), 7.00(1H, d, J=1Hz), 7.33(2H, d, J=8Hz), 7.88(1H, s), 8.03(2H, d, J=8Hz)

Mass (ESI) m/z 579(M-1)

#### 実施例228

実施例1と同様にして、3-(2-2)-4-4-4-4 (3-(2-2)-4-4-4 (3-(2-2)-4-4-4 (3-4-4

<sup>1</sup>H-NMR (CDC1<sub>3</sub>):0.88(3H, t, J=7Hz), 1.22(3H, t, J=7Hz), 1.28-1.48(4H, m), 1.88-1.93(2H, m), 2.62(3H, s), 2.62(2H, q, J=7Hz), 2.74(3H, s), 3.52-3. 57(2H, m), 5.52 (2H, s), 6.60(1H, d, J=8Hz), 7.00(1H, d, J=8Hz), 7.31(1H, s), 8.01(1H, s)

#### 実施例229

実施例 1 と同様にして、3-(2-2) ロロー4-x チルベンジル)-2, 7-2 ジメチル-3 H -4 ミダゾ  $\{4$ ,  $5-b\}$  ピリジン-5- カルボン酸(190 mg)と(4- メチルベンゼン)スルホンアミド(142 mg)から3-(2-2) ロロー4-x チルベンジル)-2, 7- ジメチル-5-  $\{(4-$  メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)-3 H -4 ミダゾ  $\{4$ ,  $5-b\}$  ピリジンを無色結晶(173 mg)として得た。

 $^{1}$ H-NMR (CDC1<sub>3</sub>):1.24(3H, t, J=7Hz), 2.42(3H, s), 2.61(3H, s), 2.64(2H, q, J=7Hz), 2.68(3H, s), 5.53 (2H, s), 6.61(1H, d, J=8Hz), 7.01(1H, d, J=8Hz), 7.30-7.34(3H, m), 7.90(1H, s), 8.04(2H, d, J=8Hz)

## 実施例230

実施例 1 と同様にして、3-(2-2-1)-4-(1-1)-1 ベンジル) -2, 7-3 メチル-3 H -4 ミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5- カルボン酸 (248 mg) と1-ペンタンスルホンアミド (135 mg) から3-(2-2-1) の1- (1-ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンジル) -2, 1- (1-ペンタンスルホニルカルバモイル) -3 H -4 ミダゾ [4, 1- 1- とりジンを薄黄色結晶 (210 mg) として得た。

実施例 1 と同様にして、3-(2-2) ロロー4-(1) フルオロメチル)ベンジル) -2, 7-3 メチルー3 Hーイミダゾ [4, 5-b] ピリジンー5- カルボン酸(238 m g)と(4- メチルベンゼン)スルホンアミド(159 m g)から3-(2-2) ロロー4-(1) フルオロメチル)ベンジル) -2, 7-3 メチルー5-(4- メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル) -3 Hーイミダゾ [4, 5-b] ピリジン(178 m g)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDC1<sub>3</sub>):2.42(3H, s), 2.60(3H, s), 2.69(3H, s), 5.61(2H, s), 6.73(1H, d, J=8Hz), 7.33(2H, d, J=8Hz), 7.44(1H, br d, J=8Hz), 7.78(1H, br s), 7.93(1H, s), 8.02(1H, s), 10.05(1H, br s)

## 実施例232

.64(3H. s), 2.73(3H. s), 3.52-3.57(2H. m), 4.01(2H. q, J=7Hz), 5.49(2H. s), 6.72(2H. s), 6.99(1H. s), 7.99(1H. s), 9.89(1H. br s) 実施例 2 3 3

 $^{1}\text{H-NMR}$  (CDC1<sub>3</sub>):1.42(3H, t, J=7Hz), 2.42(3H, s), 2.62(3H, s), 2.66(3H, s), 4.03(2H, q, J=7Hz), 5.49(2H, s), 6.72(1H, d, J=8Hz), 6.77(1H, d, J=8Hz), 7.01(1H, d, J=1Hz), 7.33(2H, d, J=8Hz), 7.88(1H, s), 8.03(2H, d, J=8Hz), 10.14(1H, br s)

## 実施例234

実施例 1 と同様にして、5-カルボキシ-3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンゾ [b] フラン(300 m g)、N, N' - カルボニルジイミダゾール(218 m g)、DBU(0. 20 m 1)および(4-メチルベンゼン)スルホンアミド(230 m g)から3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(p-トルエンスルホニルカルバモイル)ベンゾ [b] フラン(90 m g)を白色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm) : 2.37(3H, s), 4.06(2H, s), 7.16(1H, d, J=8.4Hz), 7.32(1H, dd, J=8.2 and 2.0Hz), 7.38(2H, d, J=8.0Hz), 7.54(1H, d, J=8.7Hz), 7.62(1H, d, J=1.9Hz), 7.75(1H, d, J=8.9Hz), 7.83(2H, d, J=8.2Hz), 7.90(1H, s), 12.35(1H, br s)

 $IR(Nujol) : 1700cm^{-1}$ 

mp : 120-121°C

実施例235

実施例1と同様にして、5-カルボキシ-3-(2, 4-ジクロロベンジル) -2-メチルベンゾ [b] フラン(280mg)、N, N' -カルボニルジイミダゾール(<math>190mg)、DBU(0.18m1)および(5-ブロモチオフェン-2-イル)スルホンアミド(280mg)から5-((5-ブロモチオフェン-2-イル)スルホニルカルバモイル)-3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンゾ [b] フラン(350mg)を白色結晶として得た。  $^{1}$ H-NMR(DMSO- $^{1}$ de,  $\delta$ ppm):2.40(3H.s), 4.08(2H.s), 7.17(1H.d.J=8.4Hz), 7.33(1H.dd.J=8.4and2.2Hz), 7.35(1H.d.J=4.1Hz), 7.58(1H.d.J=8.7Hz), 7.63(1H.d.J=2.1Hz), 7.64(1H.d.J=4.0Hz), 7.79(1H.d.J=8.7Hz), 7.96(1H.s)

 $IR(Nujol) : 1699cm^{-1}$ 

mp: 165-167°C

## 実施例236

実施例1と同様にして、5-カルボキシ-3-(2, 4-ジクロロベンジル) -2-メチルベンゾ [b] フラン(230mg)、N, N' -カルボニルジイミダゾール(170mg)、DBU(<math>0.16m1)および(5-クロロチオフェン-2-イル)スルホンアミド(<math>210mg)から5-(5-クロロチオフェン-2-イル)スルホニルカルバモイル)<math>-3-(2, 4-ジクロロベンジル) -2-メチルベンゾ [b] フラン(210mg)を白色結晶として得た。  $^1$ H-NMR(DMSO- $_6$ ,  $\delta$  ppm):2.40(3H.s), 4.07(2H.s), 7.16(1H.d.J=8.4Hz), 7.20(1H.d.J=4.0), 7.32(1H.dd.J=8.3and2.3Hz), 7.55(1H.d.J=8.6Hz), 7.60-7.64(2H.m), 7.81(1H.dd.J=8.7and1.8Hz), 7.94(1H.d.J=1.5Hz)  $IR(Nujol): 1700cm^{-1}$ 

mp: 181-183°C

### 実施例237

実施例1と同様にして、3-(2-2)000-4-フェニルベンジル) -2-34 チルー3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(150mg)

、N, N' -カルボニルジイミダゾール(84mg)、DBU(79mg)および4-ペンテン-1-スルホンアミド(<math>77mg)から3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチル-5-(4-ペンテン)スルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ〔<math>4, 5-b〕ピリジン(91mg)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm) : 1.75-1.83(2H, m). 2.10-2.16(2H, m), 2.49(3H, s), 3.52(2H, t, J=7.7Hz), 4.94(1H, d, J=11.3Hz), 4.98(1H, dd, J=17.1 and 2.6Hz), 5.70-5.76(1H, m), 5.86(2H, s), 6.89(1H, d, J=8.1Hz), 7.38(1H, t, J=7.3Hz), 7.45(2H, t, J=7.3Hz), 7.54(1H, dd, J=8.1 and 1.7Hz), 7.66(2H, d, J=7.4Hz), 7.84(1H, d, J=1.8Hz), 8.01(1H, d, J=8.3Hz), 8.20(1H, d, J=8.2Hz), 11.76(1H, br s)

mp : 152-155℃

## 実施例 2 3 8

実施例 1 と同様にして、6- カルボキシ-2-(2- クロロ-4- フェニルベンジル)-3- メチル-2 H- インダゾール(1. 131g)、N, N'- カルボニルジイミダゾール(0. 63g)、DBU(0. 58m1)およびp- トルエンスルホンアミド(0. 67g)から2-(2- クロロ-4- フェニルベンジル)-3- メチル-6-(p- トルエンスルホニルカルバモイル)-2 H- インダゾール(1. 00g)を白色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm) : 2.39(3H, s), 2.65(3H, s), 5.77(2H, s), 6.80(1H, d, J=8.1Hz), 7.34-7.47(6H, m), 7.56(1H, d, J=8.2Hz), 7.66(2H, d, J=7.8Hz), 7.78-7.81(2H, m), 7.89(2H, d, J=8.2Hz), 8.22(1H, s), 12.42(1H, b r s)

mp: 236-237°C

#### 実施例239

5-b] ピリジン(240mg)をジオキサン中で、酸化白金を触媒として接触 還元することによって3-(2-2)0 ロロー4-(2)0 カルバンジル) -2-(2)0 カルバモイル -31 H -41 ダ -5-(2)1 ピリジン(181mg)を無色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}$  (CDC1<sub>3</sub>): 0.88(3H, t, J=6Hz), 1.22-1.66(8H), 2.43(3H, s), 2.59(2 H, t, J=6Hz), 2.62(3H, s), 5.55(2H, s), 6.65(1H, d, J=8Hz), 7.28-7.37(3H), 8.01-8.11(4H)

mp: 162-163°C

#### 実施例240

3-(4-)プロモー2-クロロベンジル)-2, 7-ジメチルー5-((4-メチルベンゼン) スルフホルカルバモイル)-3 H - イミダゾ [4, 5-b] ピリジン (500 mg) のトルエン溶液 (5 m 1) に、窒素雰囲気したでナトリウム第三ブチラート (123 mg)、ピペリジン (109 mg)、(R) - (+) - B I N A P (8 mg)、トリス (ジベンジリデンアセトン) - ジパラジウム (0) (4 mg) を順に添加し、90℃で30時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、水を添加した。1 N塩酸を p H 7 になるまで添加し、クロロホルム:メタノール= 4:1 で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣にエタノールを添加して加熱、放冷し、析出した結晶を濾取した。N,N - ジメチルホルムアミド (12 m 1) に溶解し、80℃油浴上で熱水 (8.5 m 1)を徐々に添加した。攪拌しながら放冷し、析出した結晶を濾取した。結晶を水で洗浄し、加熱下減圧乾燥して、3 - (2 - クロロー4 - ピペリジノベンジル)- 2, 7- ジメチル- 5 - ((4 - メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)- 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン (391 mg) を淡桃色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>): 1.65-1.70(6H, m), 2.42(3H, s), 2.64(3H, s), 2.65(3H, s), 3.19(4H, t, J=7Hz), 5.45(2H, s), 6.75(2H, s), 6.95(1H, s), 7.32(2H, d, J=8Hz), 7.86(1H, s), 8.04(2H, d, J=8Hz), 10.18(1H, s)

Mass(ESI) : m/z 550(M-H)

mp: 190-192°C

#### 実施例 2 4 1

実施例 240 と同様にして、3-(4-) ロモー 2- クロロベンジル) -2、 7- ジメチルー 5- ((4- メチルベンジル)スルホニルカルバモイル) -3 H - イミダゾ [4, 5- b] ピリジン(500 mg)とモルホリン(191 mg)から 3- (2- クロロー 4- モルホリノベンジル) -2, 7- ジメチルー 5- (4- メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル) -3 H - イミダゾ [4, 5- b] ピリジン(78 mg)を無色結晶として得た。

 $^{1}$ H-NMR (CDC1 $_{3}$ ) : 2.42(3H. s), 2.65(3H. s), 2.66(3H. s), 3.18(4H. t, J=7Hz), 3.85(4H. t, J=7Hz), 5.46(2H. s), 6.73-6.82(2H. m), 6.95(1H. d, J=2Hz), 7.33(2H. d, J=8Hz), 7.86(1H. s), 8.05(2H. d. J=8Hz), 10.14(1H. s)

 $Mass(ESI) : m/z 552(M-H)^-$ 

mp: 235-237°C

#### 実施例242

実施例 2 4 0 と同様にして、3-(4-)でロモー 2-クロロベンジル) - 2,7-ジメチルー5-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル) - 3 H -イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン(600 mg)とヘキサメチレンイミン(206 mg)から 3-(2-クロロー4-(ヘキサメチレンイミノ)ベンジル) -2,7-ジメチルー5-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル) -3 H - -4 ミダゾ〔4,5-b〕ピリジン(142 mg)を無色結晶として得た。 $^{1}$ H-NMR(CDCl $_{3}$ ): 1.50-1.60(4H, m)、1.80(4H, br)、2.42(3H, s)、2.65(3H, s)、2.66(3H, s)、3.43(4H, t, J=7Hz)、5.44(2H, s)、6.53(1H, dd, J=8Hz)、6.70(1H, d, J=2Hz)、6.76(1H, d, J=8Hz)、7.32(2H, d, J=8Hz)、7.85(1H, s)、8.04(2H, d, J=8Hz)

 $Mass(ESI) : m/z 564(M-H)^-$ 

mp : 210-212°C

### 実施例243

実施例 240 と同様にして、3-(4-) ロモー 2- クロロベンジル) -2、 7- ジメチルー 5- ((4- メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) -3 H - イミダゾ [4,5-b] ピリジン(600 mg)とピロリジン(148 mg)から 3- (2- クロロー 4- (1- ピロリジニル)ベンジル) -2、 7- ジメチルー 5- ((4- メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル) -3 H - イミダゾ [4,5-b] ピリジン(195 mg)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.98-2.04(4H, m), 2.42(3H, s), 2.65(3H, s), 2.66(3H, s), 3.27(4H, t, J=7Hz), 5.45(2H, s), 6.43(1H, dd, J=8, 2Hz), 6.59(1H, d, J=2Hz), 6.83(1H, d, J=8Hz), 7.32(2H, d, J=8Hz), 7.84(1H, s), 8.03(2H, d, J=8Hz), 10.21(1H, s)

 $Mass(ESI) : m/z 536(M-H)^-$ 

mp : 212-214°C

#### 実施例 2 4 4

実施例 240 と同様にして、3-(4-7)ロモー2-9ロロベンジル) -2、 7-9メチルー5-(4-7) チルベンゼン)スルホニルカルバモイル) -3 H -4 と -3 が -3 に -3 と -3 に -3

 $^{1}$ H-NMR (CDC1 $_{3}$ ): 2.35(3H, s), 2.42(3H, s), 2.55(4H, t, J=7Hz), 2.64(3H, s), 2.65(3H, s), 3.24(4H, t, J=7Hz), 5.46(2H, s), 6.77(2H, s), 6.96(1H, s), 7.33(2H, d, J=8Hz), 7.86(1H, s), 8.03(2H, d, J=8Hz)

Mass(ESI) : m/z 568(M+H)<sup>+</sup>

mp : 149-151℃

実施例245

実施例1と同様にして、3-(2-2)-4-4-4年ルチオベンジル)-2、7-34年ルー34日イミダゾ  $\{4,5-b\}$  ピリジン-5-カルボン酸(250 mg)と(4-4年ルベンゼン)スルホンアミド(356 mg)から3-(2-20 -20 -4 -4年ルチオベンジル)-2、-20 -3 -4 -4年ルチオベンジル)-2、-3 -3 -4 -4 -4年ルガルバモイル)-3 -3 -4 -4 -4 -5 -6 -7 ピリジンを無色結晶(234 mg)として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.42(3H. s), 2.50(3H. s), 2.62(3H. s), 2.67(3H. s), 5.5 1(2H. s), 6.69(1H. d, J=8Hz), 7.08(1H, dd, J=1, 8Hz), 7.32-7.35(3H. m), 7.88(1H. s), 8.04(2H. d, J=8Hz)

## 実施例246

実施例1と同様にして、3-(2-2)-4-4-4-4ののは、3-(2-2)-4-4-4ののは、3-(2-2)-4-4のから、3-(2-2)-4のから、3-(2-2)-4のから、3-(2-2)-4のから、3-(2-2)-4のから、3-(2-2)-4のから、3-(2-2)-4のから、3-(2-2)-4のが、3-(2-2)-

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.88(3H, t. J=7Hz), 1.28-1.48(4H, m), 1.83-1.93(2H, m), 2.48(3H, s), 2.63(3H, s), 2.74(3H, s), 3.55(2H, m), 5.51(2H, s), 6.66(1 H, d, J=8Hz), 7.03(1H, dd, J=1, 8Hz), 7.31(1H, d, J=1Hz), 8.00(1H, s)

## 産業上の利用可能性

以上に述べた本発明のスルホンアミド化合物およびそれらの医薬として許容される塩は、血糖降下活性に基づき、例えば、耐糖能障害、糖尿病(I I 型糖尿病など)、糖尿病性合併症(例えば糖尿病性壊そ、糖尿病性関節症、糖尿病性骨減少症、糖尿病性糸球体硬化症、糖尿病性腎症、糖尿病性皮膚障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性白内障、糖尿病性網膜症など)、インスリン抵抗性症候群(インスリン受容体異常症、Rabson-Mendenhall症候群、レブリコニ

ズム、Kobberlig-Dunnigan症候群、Seip症候群、Law rence症候群、Cushing症候群、先端巨大症など)、多嚢胞性卵巣症 候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患(狭心症、心不全な ど)、高血糖症(例えば摂食障害などの異常糖代謝で特徴づけられるもの)、も しくは高血圧症、さらには c GMP-PDE (特にPDE-V) 阻害作用、平滑 筋弛緩作用、気管支拡張作用、血管拡張作用、平滑筋細胞抑制作用、アレルギー 抑制作用などに基づき、狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾 患(例えば糖尿病性糸球体硬化症など)、尿細管間質性疾患(例えばFK506 、シクロスポリンなどにより誘発された腎臓病など)、腎不全、アテローム性動 脈硬化、血管狭窄(例えば経皮性動脈形成術後のもの)、末梢血管疾患、脳卒中 、慢性可逆性閉塞性疾患(例えば気管支炎、喘息(慢性喘息、アレルギー性喘息 ))、自己免疫疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特 徴とする疾患(例えば過敏症腸症候群)、インポテンス(例えば器質的インポテ ンス、精神的インポテンスなど)、腎炎、癌悪液質、もしくはPTCA後の再狭 窄、膵炎、悪液質(例えば、癌・結核・内分泌性疾患およびエイズなどの慢性疾 患における、脂肪分解・筋変性・貧血・浮腫・食欲不振などによる進行性の体重 減少) などの予防・治療剤として用いられる医薬製剤として有用である。

本出願は日本で出願された平成9年特許願第208295号および平成10年 特許願第114718号を基礎としており、それらの内容は本明細書に全て包含 するものとする。

## 請求の範囲

## 1. 一般式(I):

## $R^1-SO_2NHCO-A-X-R^2$

(I)

Aはベンズイミダゾリル、インドリル、4,7-ジヒドロベンズイミダゾリルおよび2,3-ジヒドロベンズオキサジニルを除く置換されていてもよい多環式複素環;

Xはアルキレン基、オキサ、オキサ低級アルキレン基、低級アルキレンオキサ基、カルボニル基、低級アルケニレン基、置換されていてもよいイミノ基、Nが置換されていてもよい低級アルキレンイミノ基、チオキサ低級アルキレン基または低級アルキレンチオキサ基:および

R<sup>2</sup> は置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい複素環基または 置換されたビフェニリル基;

ただし、Aが低級アルキルで置換された3H-4ミダゾ[4,5-b]ピリジル基である場合は、 $R^2$ は置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい複素環基またはテトラゾリル以外の基で置換されたビフェニリル基、

また、Aが低級アルキルで置換されたキノリル基である場合は、R<sup>2</sup> は置換されていてもよいアリール基;置換されていてもよい複素環基;またはアルキル、シクロ低級アルキル、アルケニル、アルキニル、低級アルカノイル、低級アルコキシ、フェニル、置換テトラゾリルメチル以外の複素環低級アルキル、ハロゲン、アミノ、置換アミノ、低級アルキルスルホニル、低級アルキルスルフィニル、低

級アルキルチオ、シアノ、カルバモイル、モノ低級アルキルカルバモイル、ジ低級アルキルカルバモイル、ニトロ、ハロ低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルカーン、置換アミノで置換された低級アルコキシ、シクロ低級アルキル低級アルコキシ、シクロ低級アルキル低級アルキル、アリールオキシ低級アルキル、アシルオキシ低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、モノまたはジ低級アルキルアミノ低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルキル、複素環低級アルコキシ、複素環オキシ低級アルキル、アリール低級アルキル、複素環低級アルコキシ、複アルコキシ低級アルキル、アリール低級アルキル、置換されていてもよい2での複素環基で置換された低級アルキルおよび置換されていてもよい複素環基からなる群から選ばれる少なくとも一種で置換されたビフェニリル基である)で示されるスルホンアミド化合物またはその塩。

2. R¹ が置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいアルキニル基、置換されていてもよいシクロ低級アルキル基、置換されていてもよいであるいである。 または置換されていてもよいアリール基、または置換されていてもよい複素環基であって、

これらの基が置換されている場合の置換基はそれぞれ、アルキル、シクロ低級アルキル、アルケニル、アルキニル、低級アルカノイル、低級アルコキシ、アリール、複素環低級アルキル、ハロゲン、アミノ、置換アミノ、低級アルキルスルホニル、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルチオ、シアノ、カルボキシ、保護されたカルボキシ、カルバモイル、モノ低級アルキルカルバモイル、ジ低級アルキルカルバモイル、ニトロ、ハロ低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルコキシ、シクロ低級アルキル低級アルコキシ、シクロ低級アルキル低級アルキル、アリールオキシ低級アルキル、アシルオキシ低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、モノまたはジ低級アルキルでミノ低級アルキル、アリール低級アルコキシ、複素環低級アルキル、アリールチオ低級アルキル、複素環低級アルコキシ、複素環

オキシ低級アルキル、アリール低級アルキルチオ、アリールウレイド、低級アルコキシ低級アルコキシ、アリール低級アルキニル、置換されていてもよい2価の複素環基で置換された低級アルキルおよび置換されていてもよい複素環基からなる群から選ばれる少なくとも一種であり;

Aがベンズイミダゾリル、インドリル、4,7-ジヒドロベンズイミダゾリルおよび2,3-ジヒドロベンズオキサジニルを除く酸素原子、イオウ原子、セレン原子および窒素原子を含むヘテロ原子の少なくとも一個を含む多環式複素環基で、該複素環基はアルキル、オキソ、チオキソ、ハロゲン、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、シクロ低級アルキル、置換されていてもよいアミノ、アリール、複素環基、低級アルキルスルホニルおよび低級アルキルスルフィニルからなる群から選ばれる少なくとも一種で置換されていてもよく;

R<sup>2</sup> が置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい複素環基または 置換されたビフェニリル基で、

これらの基が置換されている場合の置換基は、それぞれ、アルキル、シクロ低級アルキル、アルケニル、アルキニル、低級アルカノイル、低級アルコキシ、アリール、複素環低級アルキル、ハロゲン、アミノ、置換アミノ、低級アルキルスルホニル、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルチオ、シアノ、カルボキシ、保護されたカルボキシ、カルバモイル、モノ低級アルキルカルバモイル、ジ低級アルキルカルバモイル、ニトロ、ハロ低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルキル、アリールオキシ低級アルキル、アシルオキシ低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルキル、アリールがしイド、低級アルキシ低級アルキル、アリール低級アルキル・アリールのセイド、低級アルコキシ低級アルキシ、アリール低級アルキール、置換されていてもよい2価の複素環基で置換された低級アルキルおよび置換されていてもよい複素環基から

なる群から選ばれる少なくとも一種であり、

上記アリール基および複素環基が置換されている場合の置換基は、それぞれ、アルキル、シクロ低級アルキル、アルケニル、アルキニル、低級アルカノイル、低級アルコキシ、フェニル、複素環低級アルキル、ハロゲン、アミノ、置換アミノ、低級アルキルスルホニル、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルチオ、シアノ、カルボキシ、保護されたカルボキシ、カルバモイル、モノ低級アルキルカルバモイル、ジ低級アルキルカルバモイル、ニトロ、ハロ低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルコキシ、置換アミノで置換された低級アルコキシ、シクロ低級アルキル低級アルコキシ、シクロ低級アルキル、アシルオキシ低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルキルが複素環本を低級アルキン、アリール低級アルキニル、置換されていてもよい2価の複素環基で置換された低級アルキルおよび置換されていてもよい複素環基からなる群から選ばれる少なくとも一種であり、

上記ビフェニリル基の置換基は、アルキル、シクロ低級アルキル、アルケニル、アルキニル、低級アルカノイル、低級アルコキシ、フェニル、置換テトラゾリルメチル以外の複素環低級アルキル、ハロゲン、アミノ、置換アミノ、低級アルキルスルホニル、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルチオ、シアノ、カルバモイル、モノ低級アルキルカルバモイル、ニトロ

、ハロ低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルケニル、アリール低級アルコキシ、置換アミノで置換された低級アルコキシ、シクロ低級アルキル低級アルキル、アリールオキシ低級アルキル、アリールオキン低級アルキル、アリールオキン低級アルキル、ヒドロキン低級アルキル、モノまたはジ低級アルキルアミノ低級アルキル、アリール低級アルコキシ低級アルキル、アリールチオ低級アルキル、複素環低級アルコキシ、複素環オキシ低級アルキル、アリール低級アルキル・スアリール低級アルキル・スアリール低級アルキール、置換されていてもよい2価の複素環基で置換された低級アルキルおよび置換されていてもよい2価の複素環基で置換された低級アルキルおよび置換されていてもよい複素環基からなる群から選ばれる少なくとも一種である請求の範囲第1項記載のスルホンアミド化合物またはその塩。

3. R¹ が置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいアルキニル基、置換されていてもよいシクロ低級アルキル基、置換されていてもよい複素環基であり、

これらの基が置換されている場合の置換基は、それぞれ、アルキル、シクロ低級アルキル、アルケニル、アルキニル、低級アルカノイル、低級アルコキシ、フェニル、複素環低級アルキル、ハロゲン、アミノ、低級アルカノイルアミノ、モノ低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、Nー低級アルキルーNーアシルアミノ、低級アルキルスルホニルアミノ、アリール低級アルキルアミノ、Nー複素環ーNー低級アルキルアミノ、アリールスルホニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、な級アルキルスルホニル、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルカルボキシ、カルバモイル、モノ低級アルキルカルバモイル、ジ低級アルキルカルバモイル、ブリール低級アルキル、アリール低級アルキン、アリール低級アルキシ、低級アルカノイルアミノ低級アルコキシ、モノ低級アルキルアミノ低級アルコキシ、低級アルキルアミノ低級アルコキシ、Nー低級アルコキシ、アリール低級アルコキシ、低級アルキルスルホニルアミノ低級アルコキシ、アリール低級アルコキシ、の一低級アルコキシ、アリール低級アルコキシ、アリール低級アルコキシ、アリール低級アルコキシ、アリール低級アルコキシ、アリール低級アルコキシ、アリール低級アルコキシ、低級アルキルスルホニルアミノ低級アルコキシ、アリール低級アルコキシ、アリール低級アルコキシ、アリール低級アルコキシ、アリール低級アルコキシ、低級アルキルスルホニルアミノ低級アルコキシ、アリール低級アルコキシ、低級アルキルスルホニルアミノ低級アルコキシ、アリール低級アルコキシ、アリール低級アルコキシ、アリール低級アルコキシ、低級アルキルスルホニルアミノ低級アルコキシ、アリールに級

アルキルアミノ低級アルコキシ、N-複素環-N-低級アルキルアミノ低級アルコキシ、アリールスルホニルアミノ低級アルコキシ、アリールカルボニルアミノ低級アルコキシ、シクロ低級アルキル低級アルキル、アリールオキン低級アルキル、アシルオキシ低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、モノーまたはジ低級アルキルアミノ低級アルキル、アリール低級アルキル、アリールチオ低級アルキル、複素環低級アルコキシ、複素環オキシ低級アルキル、アリール低級アルキルチオ、アリールウレイド、低級アルコキシ低級アルコキシ、アリール低級アルキル、置換されていてもよい2価の複素環基で置換された低級アルキルおよび置換されていてもよい複素環基からなる群から選ばれる少なくとも一種であり;

Aがベンズイミダゾリル、インドリル、 4 、 7 ージヒドロベンズイミダゾリルおよび 2 、 3 ージヒドロベンズオキサジニルを除く下記(A)~(I)で示される二環式複素環基であり、該複素環基はアルキル、オキソ、チオキソ、ハロゲン、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、シクロ低級アルキル、アミノ、低級アルカノイルアミノ、モノ低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、Nー低級アルキルーNーアシルアミノ、低級アルキルスルホニルアミノ、アリール低級アルキルアミノ、Nー複素環ーNー低級アルキルアミノ、アリールスルホニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、、アリール、複素環基、低級アルキルスルホニルおよび低級アルキルスルフィニルからなる群から選ばれる少なくとも一種で置換されていてもよく;

ただし、Aが低級アルキルで置換された3H-1くダゾ [4,5-b]ピリジル基である場合は、 $R^2$ は置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい複素環基またはテトラゾリル以外の基で置換されたビフェニリル基であり、また、Aが低級アルキルで置換されたキノリル基である場合は、 $R^2$ は置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよいナフチル基、置換されていてもよい複素環基または置換されたビフェニリル基であり、

上記フェニル基、ナフチル基および複素環基が置換されている場合の置換基は、

それぞれ、アルキル、シクロ低級アルキル、アルケニル、アルキニル、低級アル カノイル、低級アルコキシ、フェニル、複素環低級アルキル、ハロゲン、アミノ 、低級アルカノイルアミノ、モノ低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、 N-低級アルキル-N-アシルアミノ、低級アルキルスルホニルアミノ、アリー ル低級アルキルアミノ、N-複素環-N-低級アルキルアミノ、アリールスルホ ニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、、低級アルキルスルホニル、低級アル キルスルフィニル、低級アルキルチオ、シアノ、カルボキシ、保護されたカルボ キシ、カルバモイル、モノ低級アルキルカルバモイル、ジ低級アルキルカルバモ イル、ニトロ、ハロ低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルケ ニル、アリール低級アルコキシ、低級アルカノイルアミノ低級アルコキシ、モノ 低級アルキルアミノ低級アルコキシ、ジ低級アルキルアミノ低級アルコキシ、N -低級アルキル-N-アシルアミノ低級アルコキシ、低級アルキルスルホニルア ミノ低級アルコキシ、アリール低級アルキルアミノ低級アルコキシ、N-複素環 -N-低級アルキルアミノ低級アルコキシ、アリールスルホニルアミノ低級アル コキシ、アリールカルボニルアミノ低級アルコキシ、シクロ低級アルキル低級ア ルコキシ、シクロ低級アルキル低級アルキル、アリールオキシ低級アルキル、ア シルオキシ低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、モノーまたはジ低級アルキ ルアミノ低級アルキル、アリール低級アルコキシ低級アルキル、アリールチオ低 級アルキル、複素環低級アルコキシ、複素環オキシ低級アルキル、アリール低級 アルキルチオ、アリールウレイド、低級アルコキシ低級アルコキシ、アリール低 級アルキニル、置換されていてもよい2価の複素環基で置換されたアルキルおよ び置換されていてもよい複素環基からなる群から選ばれる少なくとも一種であり、 上記置換されたビフェニリル基の置換基は、アルキル、シクロ低級アルキル、ア ルケニル、アルキニル、低級アルカノイル、低級アルコキシ、フェニル、置換テ トラゾリルメチル以外の複素環低級アルキル、ハロゲン、アミノ、低級アルカノ イルアミノ、モノ低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、N-低級アルキ ルーN-アシルアミノ、低級アルキルスルホニルアミノ、アリール低級アルキル

アミノ、N-複素環-N-低級アルキルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ア リールカルボニルアミノ、低級アルキルスルホニル、低級アルキルスルフィニル 、低級アルキルチオ、シアノ、カルバモイル、モノ低級アルキルカルバモイル、 ジ低級アルキルカルバモイル、ニトロ、ハロ低級アルキル、アリール低級アルキ ル、アリール低級アルケニル、アリール低級アルコキシ、低級アルカノイルアミ ノ低級アルコキシ、モノ低級アルキルアミノ低級アルコキシ、ジ低級アルキルア ミノ低級アルコキシ、N-低級アルキル-N-アシルアミノ低級アルコキシ、低 級アルキルスルホニルアミノ低級アルコキシ、アリール低級アルキルアミノ低級 アルコキシ、N-複素環-N-低級アルキルアミノ低級アルコキシ、アリールス ルホニルアミノ低級アルコキシ、アリールカルボニルアミノ低級アルコキシ、シ クロ低級アルキル低級アルコキシ、シクロ低級アルキル低級アルキル、アリール オキシ低級アルキル、アシルオキシ低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、モ ノーまたはジ低級アルキルアミノ低級アルキル、アリール低級アルコキシ低級ア ルキル、アリールチオ低級アルキル、複素環低級アルコキシ、複素環オキシ低級 アルキル、アリール低級アルキルチオ、アリールウレイド、低級アルコキシ低級 アルコキシ、アリール低級アルキニル、置換されていてもよい2価の複素環基で 置換された低級アルキルおよび置換されていてもよい複素環基からなる群から選 ばれる少なくとも一種であり、

上記複素環基は下記(A)~(T)で表される基である請求の範囲第2項記載の スルホンアミド化合物またはその塩。

- (A) 窒素原子1~4個を含む飽和または不飽和、7~12員二環式複素 環基、
- (B)酸素原子1~3個を含む飽和または不飽和、7~12員二環式複素環基、
- (C) イオウ原子1~3個を含む飽和または不飽和、7~12員二環式複素環基、
  - (D) 窒素原子1~3個および酸素原子1~2個を含む飽和または不飽和

- 、7~12員二環式複素環基、
- (E) 窒素原子1~3個およびイオウ原子1~2個を含む飽和または不飽和、7~12員二環式複素環基、
- (F)酸素原子1~2個及びイオウ原子1~2個を含む飽和または不飽和、7~12員二環式複素環基、
- (G) 窒素原子1個、酸素原子1個およびイオウ原子1個を含む飽和または不飽和、7~12員二環式複素環基、
- (H) セレン原子1~2個を含む飽和または不飽和、7~12員二環式複素環基、
- (I)セレン原子1~2個および窒素原子1~3個を含む飽和または不飽和、7~12員二環式複素環基、
  - (J) 1~4個の窒素原子を含有する不飽和3~8員複素単環基、
  - (K) 1~4個の窒素原子を含有する飽和3~8員複素単環基、
- (L) 1~2個の酸素原子と1~3個の窒素原子とを含有する不飽和3~ 8員複素単環基、
- (M) 1~2個の酸素原子と1~3個の窒素原子とを含有する飽和3~8 員複素単環基、
- (N) 1~2個の硫黄原子と1~3個の窒素原子とを含有する不飽和3~ 8員複素単環基、
- (O) 1~2個の硫黄原子と1~3個の窒素原子とを含有する飽和3~8 冒複素単環基、
  - (P) 1~2個の硫黄原子を含有する不飽和3~8員複素単環基、
  - (Q) 1~2個の酸素原子を含有する不飽和3~8員複素単環基、
  - (R) 1個の酸素原子を含有する不飽和3~8員複素単環基、
  - (S) 1~2個の酸素原子を含有するスピロ複素環基、
- (T) 1個の酸素原子と1~2個の硫黄原子とを含有する不飽和3~8員 複素単環基。

4. Aが、2, 3-ジヒドロベンズイミダゾリル基、ピラゾロピリミジニル基、 テトラヒドロピラゾロピリミジニル基、イミダゾピラゾリル基、ジヒドロイミダ ゾピラゾリル基、イミダゾピリジル基、ピロロピリジル基、ピラゾロピリジル基 、ベンゾピラゾリル基、ジヒドロベンズイミダゾリル基、ベンゾトリアゾリル基 、インドリジニル基、イソインドリル基、インダゾリル基、インドリニル基、イ ソインドリニル基、プリニル基、キノリジニル基、イソキノリル基、キノリル基 、フタラジニル基、ナフタリジニル基、キノキサリニル基、ジヒドロキノキサリ ニル基、テトラヒドロキノキサリニル基、キナゾリニル基、ジヒドロキナゾリニ ル基、テトラヒドロキナゾリニル基、シンノリニル基、プテリジニル基、ピラジ ノピリダジニル基、イミダゾトリアジニル基、イミダゾピラジニル基、イミダゾ ピリミジニル基、イミダゾピリダジニル基、1H-1-(または2)ピリンジニ ル基、ベンゾフラニル基、イソベンゾフラニル基、フロピリジル基、クロメニル 基、クロマニル基、イソクロマニル基、ベンズオキセピニル基、シクロペンタピ ラニル基、フロピラニル基、ベンゾチオフェニル基、ジヒドロジチアナフタレニ ル基、ジチアナフタレニル基、ジオキソロイミダゾリル基、ベンズオキサジニル 基、ピリドオキサジニル基、ピラゾロオキサゾリル基、フロピリジル基、チエノ イミダゾリル基、チエノピリジル基、ジチアジアザインダニル基、チエノフラニ ル基、オキサチオロピロリル基、ベンゾセレノフェニル基、セレノピリジル基、 ベンゾセレノール基、セレノピリジル基およびシクロペンタジエノピリジル基か らなる群から選ばれる複素環基であって、該複素環基は、アルキルおよびオキソ からなる群から選ばれる少なくとも一種で置換されていてもよい;である請求の 範囲第3項記載のスルホンアミド化合物またはその塩。

5. R¹ がアルキル;アルケニル;フェニル低級アルケニル;ニトロ、アルキルおよびアルケニルからなる群より選ばれた置換基で置換されていてもよいフェニル基;ハロゲンで置換されていてもよいチエニル基;またはキノリル基であり; Aが 2, 3 - ジヒドロベンズイミダゾリル基、イミダゾピラゾリル基、イミダゾピリジル基、ピロロピリジル基、ピラゾロピリジル基、ベンゾトリアゾリル基、

インドリジニル基、インダゾリル基、キノリル基、ジヒドロキノキサリニル基、 テトラヒドロキノキサリニル基、ジヒドロキナゾリニル基、テトラヒドロキナゾ リニル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチオフェニル基およびチエノイミダゾリル 基からなる群から選ばれる複素環基であり、

該複素環基はアルキルまたはオキソで置換されていてもよく;

Xが低級アルキレン基、オキサ低級アルキレン基またはオキサであり、

R<sup>2</sup> がアルキル、アルケニル、アルキニル、低級アルカノイル、低級アルコキシ 、フェニル、イミダゾリル低級アルキル、ピペリジニル低級アルキル、ハロゲン 、アミノ、低級アルカノイルアミノ、モノ低級アルキルアミノ、ジ低級アルキル アミノ、N-低級アルキル-N-低級アルカノイルアミノ、N-低級アルキルー N-ベンゾイルアミノ、低級アルキルスルホニルアミノ、フェニル低級アルキル アミノ、フェニルスルホニルアミノ、ベンゾイルアミノ、低級アルキルスルホニ ル、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルチオ、シアノ、カルボキシ、低級 アルコキシカルボニル、シクロ低級アルキルオキシカルボニル、モノ低級アルキ ルカルバモイル、ニトロ、ハロ低級アルキル、フェニル低級アルキル、フェニル 低級アルケニル、フェニル低級アルコキシ、(N-ピリジル-N-低級アルキル アミノ) 低級アルコキシ、シクロ低級アルキル低級アルコキシ、シクロ低級アル キル低級アルキル、フェノキシ低級アルキル、低級アルキルスルホニルオキシ低 級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル、フ ェニル低級アルコキシ低級アルキル、フェニルチオ低級アルキル、チエニル低級 アルコキシ、ピリジルオキシ低級アルキル、フェニル低級アルキルチオ、フェニ ルウレイド、低級アルコキシ低級アルコキシ、フェニル低級アルキニル、ジオキ ソチアゾリジリデン低級アルキル、およびハロゲンで置換されていてもよいチエ ニル基からなる群から選ばれる置換基で置換されていてもよいフェニル基;ハロ ゲンで置換されていてもよいナフチル基;ハロゲンで置換された4-フェニルフ ェニル;ハロゲンで置換されていてもよいチエニル基;ハロゲンで置換されてい てもよいベンゾチエニル基;ハロゲンで置換されていてもよいキノリル基;ハロ

ゲンで置換されていてもよいベンゾオキソラニル基である請求の範囲第4項記載 のスルホンアミド化合物またはその塩。

6. R¹ がアルキル;アルケニル;フェニル低級アルケニル;アルキルおよびアルケニルからなる群より選ばれた置換基で置換されていてもよいフェニル基;またはハロゲンで置換されていてもよいチエニル基であり;

Aが3H-イミダゾ [4,5-b] ピリジル基、ピラゾロ [1,5-a] ピリジル基、インドリジニル基、<math>1H-インダゾリル基、ベンゾ [b] フラニル基およびベンゾ [b] チオフェニル基からなる群から選ばれる複素環基であり、

該複素環基は、1個ないし2個のアルキルで置換されていてもよく;

Xが低級アルキレン基であり、

R<sup>2</sup> がアルキル、アルケニル、アルキニル、低級アルコキシ、フェニル、ハロゲン、ジ低級アルキルアミノ、低級アルキルチオ、低級アルコキシカルボニル、ニトロ、ハロ低級アルキル、フェニル低級アルキル、フェニル低級アルケニル、フェニル低級アルコキシ、シクロ低級アルキル低級アルコキシ、フェノキシ低級アルキル、フェニル低級アルコキシ低級アルキル、フェニル低級アルコキン低級アルキル、フェニル低級アルキニルおよびハロゲンで置換されていてもよいチエニル基からなる群から選ばれる置換基で置換されていてもよいフェニル基;ハロゲンで置換されていてもよいナフチル基;またはハロゲンで置換された4-フェニルフェニルである請求の範囲第5項記載のスルホンアミド化合物またはその塩。

7. Aが3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジル基、1H-インダゾリル基またはベンゾ〔b〕フラニル基であり、これらの複素環基はアルキルで置換されていてもよく、R²がハロゲンで置換されたフェニル基であり、該フェニル基はさらにアルキル、アルケニル、アルキニル、低級アルコキシ、フェニル、ハロゲン、ジ低級アルキルアミノ、低級アルキルチオ、低級アルコキシカルボニル、ニトロ、ハロ低級アルキル、フェニル低級アルキル、フェニル低級アルキール、フェニル低級アルキン、フェノキシ低級アルキル、フェニル低級アルコキシ、シクロ低級アルキル、フェニル低級アルキニル、およびハフェニル低級アルコキシ低級アルキール、およびハ

ロゲンで置換されていてもよいチエニル基からなる群から選ばれる置換基で置換されていてもよい;またはハロゲンで置換されたナフチル基である請求の範囲第6項記載のスルホンアミド化合物またはその塩。

- 8. Aが1個または2個の低級アルキルで置換されている3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジル基である請求の範囲第7項記載のスルホンアミド化合物またはその塩。
- 9. Aが1個の低級アルキルで置換されている1H-インダブリル基である請求 の範囲第7項記載のスルホンアミド化合物またはその塩。
- 10. Aが1個の低級アルキルで置換されているベンゾ〔b〕フラニル基である 請求の範囲第7項記載のスルホンアミド化合物またはその塩。

## 11. (1)式(II):

$$R^{1}-SO_{2}NH_{2} \tag{II}$$

(式中、R¹ は置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいアルキニル基、置換されていてもよいシクロ低級アルキル基、置換されていてもよいであるいであるいであるいであるいである。 で表される化合物またはその塩、および式(III):

$$HOOC-A-X-R^2$$
 (III)

(式中、Aはベンズイミダゾリル、インドリル、4,7-ジヒドロベンズイミダ ゾリルおよび2,3-ジヒドロベンズオキサジニルを除く置換されていてもよい 多環式複素環;

Xはアルキレン基、オキサ、オキサ低級アルキレン基、低級アルキレンオキサ基 、カルボニル基、低級アルケニレン基、置換されていてもよいイミノ基、Nが置 換されていてもよいイミノ低級アルキレン基、Nが置換されていてもよい低級ア

ルキレンイミノ基、チオキサ低級アルキレン基または低級アルキレンチオキサ基 ;および

R<sup>2</sup> は置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい復素環基または 置換されたビフェニリル基;

ただし、Aが低級アルキルで置換された3H-4ミダゾ[4,5-b]ピリジル基である場合は、 $R^2$ は置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい複素環基またはテトラゾリル以外の基で置換されたビフェニリル基、

また、Aが低級アルキルで置換されたキノリル基である場合は、R<sup>2</sup> は置換され ていてもよいアリール基;置換されていてもよい複素環基;またはアルキル、シ クロ低級アルキル、アルケニル、アルキニル、低級アルカノイル、低級アルコキ シ、フェニル、置換テトラゾリルメチル以外の複素環低級アルキル、ハロゲン、 アミノ、置換アミノ、低級アルキルスルホニル、低級アルキルスルフィニル、低 級アルキルチオ、シアノ、カルバモイル、モノ低級アルキルカルバモイル、ジ低 級アルキルカルバモイル、ニトロ、ハロ低級アルキル、アリール低級アルキル、 アリール低級アルケニル、アリール低級アルコキシ、置換アミノで置換された低 級アルコキシ、シクロ低級アルキル低級アルコキシ、シクロ低級アルキル低級ア ルキル、アリールオキシ低級アルキル、アシルオキシ低級アルキル、ヒドロキシ 低級アルキル、モノまたはジ低級アルキルアミノ低級アルキル、アリール低級ア ルコキシ低級アルキル、アリールチオ低級アルキル、複素環低級アルコキシ、複 素環オキシ低級アルキル、アリール低級アルキルチオ、アリールウレイド、低級 アルコキシ低級アルコキシ、アリール低級アルキニル、置換されていてもよい 2 価の複素環基で置換された低級アルキルおよび置換されていてもよい複素環基か らなる群から選ばれる少なくとも一種で置換されたビフェニリル基である)で表 される化合物、そのカルボキシ基における反応性誘導体またはその塩とを反応さ せることにより、式(I):

(式中の各記号は前記と同義)で表される化合物またはその塩を得る、 (2)式(I-1):

$$R^{1}-SO_{2}NHCO-A-X-R^{2O_{1}}$$
 (I-1)

(式中、 $R^{201}$  は置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい複素 環基または置換されたビフェニリル基であり、それらの基は少なくともアルキニル基、アリール低級アルケニル基、末端ニトロ基または末端ホルミル基をもち、その他の記号は前記と同義)で表される化合物またはその塩を還元することにより、式(I-2):

$$R^{1}-SO_{2}NHCO-A-X-R^{2O_{2}}$$
 (I-2)

(式中、R<sup>202</sup> は置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい複素 環基または置換されたビフェニリル基であり、それらの基は少なくともアルキル 基、アリール低級アルキル基、末端アミノ基またはヒドロキシメチル基をもち、 その他の記号は前記と同義)で表される化合物またはその塩を得る、

## (3)式(1-3):

$$R^{1}-SO_{2}NHCO-A-X-R^{203}$$
 (I-3)

(式中、 $R^{203}$  は置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい複素 環基または置換されたビフェニリル基であり、それらの基は少なくとも末端ホルミル基をもち、その他の記号は前記と同義)で表される化合物またはその塩を酸化することにより、式(I-4):

WO 99/00372

R 1 - SO 2 NHCO - A - X - R 2 0 4

([-4)

(式中、R<sup>204</sup> は置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい複素 環基または置換されたビフェニリル基であり、それらの基は少なくともカルボキ シ基をもち、その他の記号は前記と同義)で表される化合物またはその塩を得る

(4)式(I-5):

R1-S02NHCO-A-X-R205

(1-5)

(式中、 $R^{205}$  は置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい複素 環基または置換されたビフェニリル基であり、それらの基は少なくともヒドロキ シ低級アルキル基をもち、その他の記号は前記と同義)で表される化合物または その塩をアシル化することによって、式 (I-6):

R1-S02NHCO-A-X-R206

(1-6)

(式中、R<sup>206</sup> は置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい複素 環基または置換されたビフェニリル基であり、それらの基は少なくともアシルオ キシ低級アルキル基をもち、その他の記号は前記と同義)で表される化合物また はその塩を得る、

(5)式:(I-6)

R1-S02NHCO-A-X-R206

(1-6)

(式中、R<sup>206</sup> は置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい複素 環基または置換されたビフェニリル基であり、それらの基は少なくともアシルオ WO 99/00372

キシ低級アルキル基をもち、その他の記号は前記と同義)で表される化合物またはその塩をアリールオキシ化することによって、式: (I-7)

$$R^{1}-SO_{2}NHCO-A-X-R^{207}$$
 (I-7)

(式中、R<sup>207</sup> は置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい複素 環基または置換されたビフェニリル基であり、それらの基は少なくともアリール オキシ低級アルキル基をもち、その他の記号は前記と同義)で表される化合物ま たはその塩を得る、

## (6)式(I-4):

$$R^{1}-SO_{2}NHCO-A-X-R^{204}$$
 (I-4)

(式中の各記号は前記と同義)で表される化合物またはその反応性誘導体にカルボキシ保護基を導入することによって、式(I-8):

$$R^{1}-SO_{2}NHCO-A-X-R^{208}$$
 ([-8)

(式中、R<sup>208</sup> は置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい複素 環基または置換されたビフェニリル基であり、それらの基は少なくとも保護され たカルボキシ基をもつ)で表される化合物またはその塩を得る、

# (7)式(I-4):

$$R^{1}-SO_{2}NHCO-A-X-R^{204}$$
 (I-4)

(式中の各記号は前記と同義)で表される化合物またはその反応性誘導体をアミド化することによって、式(I-9):

R1-S02NHCO-A-X-R209

([-9)

(式中、R<sup>209</sup> は置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい複素 環基または置換されたビフェニリル基であり、それらの基は少なくとも置換され ていてもよいアミドをもち、その他の記号は前記と同義)で表される化合物また はその塩を得る、または

(8)式(I-10):

R1-S02NHC0-A-X-R210

(I-10)

(式中、 $R^{210}$  は置換されていてもよいアリール基であり、少なくともハロゲンを持ち、その他の記号は前記と同義)で表される化合物またはその塩に窒素含有複素環基を付加させることによって、式(I-11):

R1-S02NHCO-A-X-R211

(1-11)

(式中、R<sup>211</sup>は置換されていてもよいアリール基であり、少なくとも窒素含有複素環基で置換されており、その他の記号は前記と同義)で表される化合物またはその塩を得ることからなる式(I):

R<sup>1</sup>-SO<sub>2</sub>NHCO-A-X-R<sup>2</sup>

(I)

(式中の各記号は前記と同義)で表される化合物またはその塩を製造する方法。

12. 請求の範囲第1項記載のスルホンアミド化合物または医薬として許容されるその塩を含有する医薬組成物。

13. 請求の範囲第1項記載のスルホンアミド化合物または医薬として許容されるその塩を用いる血糖降下活性作用に基づいて治癒可能な疾病、および c GMP - PDE阻害作用、平滑筋弛緩作用、気管支拡張作用、血管拡張作用、平滑筋細胞抑制作用またはアレルギー抑制作用に基づいて治癒可能な疾病の治療方法。

14. 血糖降下活性作用に基づいて治癒可能な疾病、および c G M P - P D E 阻 害作用、平滑筋弛緩作用、気管支拡張作用、血管拡張作用、平滑筋細胞抑制作用 またはアレルギー抑制作用に基づいて治癒可能な疾病の治療用薬剤の製造のため の請求の範囲第1項記載のスルホンアミド化合物または医薬として許容されるその塩の使用。

International application No.

PCT/JP98/02877

	SIFICATION OF SUBJECT MATTER $C1^6$ $C07D215/48$ , $231/56$ , $235/26$ $333/56$ , $333/54$ , $405/12$ , $405/12$		
333/56, 333/54, 405/12, 409/12, 471/04, 487/04, 495/04, According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC			
B. FIELD	S SEARCHED		
Minimum d Int.	ocumentation searched (classification system followed C1 <sup>6</sup> C07D215/48, 231/56, 235/26 333/56, 333/54, 405/12, 46	6, 239/96, 241/52, 249/	
Dagumanto	tion searched other than minimum documentation to the		-
Electronic d	ata base consulted during the international search (nan STN), REGISTRY (STN)	ne of data base and, where practicable, se	arch terms used)
	MENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where app		Relevant to claim No.
Р, Х	EP, 844245, A1 (Adir Et Comp 27 May, 1998 (27. 05. 98),		1-3, 11, 12, 14
P, A	Full text & NZ, 329264, A & & NO, 9705402, A & AU, 974! & JP, 10-158260, A		4-10
X	WO, 96/33190, A1 (Roussel-UC		1-5, 11,
A	24 October, 1996 (24. 10. 96 Full text & FR, 2733233, A1		12, 14 6-10
x	WO, 96/26195, A1 (Warner-Lam		1-3, 11,
	29 August, 1996 (29. 08. 96)	,	12, 14
A	Full text & ZA, 9601342, A & US, 5599811, A & FI, 9703		4-10
	& NO, 9703822, A & EP, 8116 & CZ, 9702607, A3 & NZ, 302	001, A1	
Х	WO, 93/19067, Al (Fujisawa E	Pharmaceutical	1-4, 11,
A	Co., Ltd.), 30 September, 1993 (30. 09.	031	12, 14
A	Full text & JP, 7-508260, A		5-10
	er documents are listed in the continuation of Box C.	See patent family annex.	
* Special categories of cited documents:  "A" document defining the general state of the art which is not date and not in conflict with the application but cited to understand			
considered to be of particular relevance  "E" earlier document but published on or after the international filing date  "X" document of particular relevance; the claimed invention can			
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other considered novel or cannot be considered to involve an when the document is taken alone		d to involve an inventive step	
special reason (as specified)  "Y" document of particular relevance; the claimed in considered to involve an inventive step when the			
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed commend with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art document member of the same patent family			art
	Date of the actual completion of the international search 11 September, 1998 (11. 09. 98)  Date of mailing of the international search report 22 September, 1998 (22. 09. 98)		
	Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office  Authorized officer		
Facsimile No.		Telephone No.	

International application No.
PCT/JP98/02877

Ī		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
X A	EP, 507594, A1 (Merck and Co., Inc.), 7 October, 1992 (07. 10. 92), Full text & US, 5157040, A & CA, 2064654, A & JP, 5-097811, A	1-4, 11, 12, 14 5-10
х	US, 4606753, A (Shell Oil Co.), 19 August, 1986 (19. 08. 86),	1-3, 11
A	Full text (Family: none)	4-10
Р, Х	WO, 97/24334, Al (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.),	1-5, 11, 12, 14
P, A	10 July, 1997 (10. 07. 97), Full text & ZA, 9610918, A & AU, 9712095, A	6-10
х	EP, 468785, A2 (Merck Frosst Canada Inc.), 29 January, 1992 (29. 01. 92), Tull tourt ( 20. 2047050 )	1, 11, 12, 14
A	Full text & CA, 2047858, A & JP, 5-105678, A & US, 5221678, A	2-10
·		
		-

International application No. PCT/JP98/02877

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)-
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:
1. X Claims Nos.: 13
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  Claim 13 pertains to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.  Claims Nos.:  because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:  because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)  This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
Remark on Protest  The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  No protest accompanied the payment of additional search fees.

International application No.
PCT/JP98/02877

### A. (Continuation) CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/34, 31/38, 31/415, 31/47, 31/495, 31/505

B. (Continuation) FIELDS SEARCHED

A61K31/34, 31/38, 31/415, 31/47, 31/495, 31/505

Form PCT/ISA/210 (extra sheet) (July 1992)

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

 $\begin{array}{l} \text{C07D215}/48,\, 231/56,\, 235/26,\, 239/96,\, 241/52,\, 249/18,\, 307/79,\, 333/56,\, 333/54,\, 405/12,\, 409/12,\, 471/04,\, 487/04,\, 495/04,\, 461K31/34,\, 31/38,\, 31/415,\, 31/47,\, 31/495,\, 31/505 \end{array}$ 

#### B. 調査を行った分野

#### 調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

 $\begin{array}{l} \text{C07D215/48, 231/56, 235/26, 239/96, 241/52, 249/18, 307/79, 333/56, 333/54, 405/12, 409/12, 471/04, 487/04, 495/04, } \\ \text{A61K31/34, 31/38, 31/415, 31/47, 31/495, 31/505} \end{array}$ 

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN)

C.	関連すると認められる文献	

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P, X	EP, 844245, A1 (Adir Et Compagnie) 27. 5月. 1998 (27. 05. 98) 全文	1-3, $11$ , $12$ , $14$
P, A	&NZ, 329264, A&FR, 2756284, A1 &NO, 9705402, A&AU, 9745383, A &JP, 10-158260, A	4-10
X	WO, 96/33190, A1 (Roussel-UCLAF) 24. 10月. 1996 (24. 10. 96)	$\begin{vmatrix} 1-5 \\ 11 \\ 12 \end{vmatrix}$
A	全文 &FR, 2733233, A1	$\begin{vmatrix} 1 & 4 \\ 6 & -1 & 0 \end{vmatrix}$

#### x C欄の続きにも文献が列挙されている。

- \* 引用文献のカテゴリー
- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示す もの
- 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたも の
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行 日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する 文献(理由を付す)
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

- の日の後に公表された文献
- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって て出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理 論の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明 の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以 上の文献との、当業者にとって自明である組合せに よって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

11.09.98

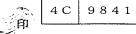
国際調査報告の発送日22.09.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁(ISA/JP) 郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官(権限のある職員)



電話番号 03-3581-1101 内線 3454

C(続き).	関連すると認められる文献	
引用文献の   カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO, 96/26195, A1 (Warner-Lambert Company) 29. 8月. 1996 (29. 08. 96) 全文	$\begin{bmatrix} 1-3 \\ 1 & 1 \\ 1 & 4 \end{bmatrix}$
A	&ZA, 9601342, A&AU, 9647703, A &US, 5599811, A&FI, 9703380, A &NO, 9703822, A&EP, 811001, A1 &CZ, 9702607, A3&NZ, 302116, A	4-10
X	WO, 93/19067, A1 (藤沢薬品工業株式会社) 30.9月.1993 (30.09.93) 全文	$egin{bmatrix} 1-4 \ 11 \ 12 \ 14 \end{bmatrix}$
A	&JP, 7-508260, A	5-10
X	EP, 507594, A1 (Merck and Co., Inc.) 7. 10月. 1992 (07. 10. 92) 全文	$\begin{vmatrix} 1-4 \\ 11 & 12 \\ 14 \end{vmatrix}$
A	&US, 5157040, A&CA, 2064654, A &JP, 5-097811, A	5 — 1 0
X A	US, 4606753, A (Shell Oil Co.) 19.8月.1986 (19.08.86) 全文、(ファミリーなし)	$\begin{vmatrix} 1-3 \\ 11 \\ 4-10 \end{vmatrix}$
P, X	主文、 (ファミッ / など)   WO, 97/24334, A1 (藤沢薬品工業株式会社)	1-5
1, 1	10.7月.1997(10.07.97)	11, 12,
P, A	$\overline{\&Z}A$ , 9610918, A&AU, 9712095, A	6-10
X	EP, 468785, A2 (Merck Frosst Canada Inc.) 29. 1月. 1992 (29. 01. 92) 全文	$\begin{bmatrix} 1 & 1 & 1 & 1 \\ 1 & 2 & 1 & 4 \end{bmatrix}$
A	&CA, 2047858, A&JP, 5-105678, A &US, 5221678, A	$2-1 \ 0$
		·

	請求の範囲の一部の調査ができないときの意見(第1ページの1の続き)
法第8条 成しなか	等第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作いった。
1. x	請求の範囲 13 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。 つまり、
	請求の範囲13は、治療による人体の処置方法に該当し、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT 規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るも のである。
2.	請求の範囲は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3.	請求の範囲は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に 従って記載されていない。
第Ⅱ欄	発明の単一性が欠如しているときの意見(第1ページの2の続き)
次に立	べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。
1.	出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求 の範囲について作成した。
2.	.追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3.	出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4.	出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。
追加調査	査手数料の異議の中立てに関する注意 □ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。 □ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。